IPCS

UNEP//ILO//WHO

国際化学物質簡潔評価文書

Concise International Chemical Assessment Document

No.30　1,3-Butadiene: HumanHealth Aspects(2004)

1,3-ブタジエン：ヒトの健康への影響

世界保健機関　国際化学物質安全性計画

国立医薬品食品衛生研究所安全情報部

2008

目 次

序 言
1. 要 約 …… 4
2. 物質の特定および物理的・化学的性質 …… 7
3. 分析方法 …… 7
4. ヒトの暴露源 …… 8
4.1 自然界での発生源
4.2 人為的発生源
4.3 生産と用途
5. 環境中の移動･分布･変換 …… 12
5.1 大 気
5.2 水
5.3 底質および土壌
5.4 生物相
5.5 環境モデリング
6. 環境中の濃度とヒトの暴露量 …… 15
6.1 環境中の濃度
6.1.1 大 気
6.1.2 地表水
6.1.3 地下水
6.2 ヒトの暴露量
6.2.1 屋内の空気
6.2.2 飲料水
6.2.3 食 品
6.2.4 消費者製品
6.2.5 職業暴露
7. 実験動物およびヒトでの体内動態・代謝の比較 …… 19
8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響 …… 24
8.1 単回暴露
8.2 刺激と感作
8.3 反復暴露
8.4 発がん性
8.5 遺伝毒性および関連エンドポイント
8.6 生殖毒性
8.6.1 生殖能への影響

8.6.2　発生毒性
8.7　免疫毒性
9.　ヒトへの影響　…… 36
9.1　臨床試験
9.2　疫学研究
9.2.1　がん
9.2.2　非腫瘍性
9.2.3　遺伝毒性
10.　健康への影響評価　…… 44
10.1　危険有害性の特定
10.1.1　発がん性および遺伝毒性
10.1.2　非腫瘍性
10.2　暴露/用量反応の評価および耐容濃度または指針値の設定基準
10.2.1　発がん性
10.2.1.1　疫学データ
10.2.1.2　動物試験データ
10.2.2　非腫瘍性
10.3　暴露およびリスクの総合判定例
10.3.1　暴露の総合判定例
10.3.2　リスクの総合判定例
10.4　ヒトの健康への危険有害性とリスク判定における不確実性および信頼度
11.　国際機関によるこれまでの評価　…… 63

REFERENCES(参考文献)　…… 64

APPENDIX 1 — SOURCE DOCUMENT　…… 93
APPENDIX 3 — CICAD PEER REVIEW　…… 96
APPENDIX 4 — CICAD FINAL REVIEW BOARD …… 98
APPENDIX 5 — QUANTITATION OF EXPOSURE — RESPONSE FOR CRITICAL EFFECTS ASSOCIATED WITH EXPOSURE TO 1,3-BUTADIENE　… 100

国際化学物質安全性カード
1,3-ブタジエン(ICSC0017)　…… 124

国際化学物質簡潔評価文書（Concise International Chemical Assessment Document）

No.30　1,3-Butadiene:Human Health Aspects
(1,3-ブタジエン：ヒトの健康への影響)

序 言

http://www.nihs.go.jp/hse/cicad/full/jogen.html
を参照

1. 要　約

1,3-ブタジエンに関する本 CICAD は、カナダ環境保護法(Canadian Environmental Protection Act :CEPA) の下で優先化学物質評価計画(Priority Substances Program)の一環として同時に作成された資料に基づきカナダ厚生省環境保健部(Environmental Health Directorate of Health Canada)が作成した。優先化学物質に関する健康評価の目的は、一般環境中での間接的な暴露のヒトの健康に対する潜在的な影響を評価することにある。本レビューでは 1998 年の 4 月末までに確認されたデータが検討されている。原資料のピアレビューの経過および入手方法に関する情報を Appendix1 に、本 CICAD のピアレビューに関する情報を Appendix 2 に示す。本 CICAD は、2000 年 6 月 26～29 日に、フィンランドのヘルシンキで開催された最終検討委員会で、国際評価として承認された。最終検討委員会の会議参加者を Appendix 3 に示す。IPCS が作成した 1,3-ブタジエンに関する国際化学物質安全性カード(ICSC 0017)(IPCS, 1993)も本 CICAD に転載する。

1,3-ブタジエン(CAS 番号：106-99-0)は、自然の過程および人工的な操作から引き起こされる不完全燃焼の産物の一つである。ポリブタジエン、スチレンーブタジエンゴムおよびラチス、およびニトリルーブタジエンゴムなど主としてポリマー類の生産に用いられる工業用化学物質でもある。1,3-ブタジエンはガソリンやジーゼルエンジンによる車両からの排気、また、輸送と関係のない燃料の燃焼から、あるいはバイオマスの燃焼や工業での使用現場から環境中に入る。

1,3-ブタジエンは分解されにくいものではないが、広範囲に及ぶ燃焼源があるため、都市環境では至る所に存在する。最高大気中濃度は、都市や工場の発生源近くで測定されている。

一般住民はおもに、環境大気あるいは屋内空気を通して 1,3-ブタジエンに暴露される。これに対して、食物や飲料水などといったそのほかの媒体による暴露は無視できる程度のものである。タバコの煙は、1,3-ブタジエンの暴露量にかなり寄与している可能性がある。

1,3-ブタジエンの代謝は質的には生物種間で似通っているが、量的には違いがあり、毒性をもつ代謝産物が形成される量は異なっていると推定される。すなわち、1,3-ブタジエンは酸化されてモノエポキシドになり、さらに、ジエポキシドになるが、マウスの代謝率はラットやヒトより高い。しかし、ヒトでは、1,3-ブタジエンの代謝能力に個体差があり、関与する酵素類について遺伝的多型が関連していると考えられる。

動物実験によると、1,3-ブタジエンの急性毒性は弱い。しかし、マウスに長期間暴露した場合、使用した全ての濃度で、卵巣の萎縮が起きている。卵巣におけるその他の変化は、より短期間の試験でも認められている。雄でも、雌に影響を及ぼすよりも高い濃度で精巣の萎縮がみられる。データが限られているので、実験動物で、雌親あるいは雄親に暴露した場合、1,3-ブタジエンが催奇形性を誘発するかどうか、あるいは、母体に毒性を示す濃度以下で有意な胎仔毒性を示すかどうかに関しては決定的な証拠は得られていない。

1,3-ブタジエンはマウスの血液および骨髄にも種々の影響を誘発する。しかし、データは限られたものだが、同様な変化はラットでは観察されていない。

1,3-ブタジエンは吸入によって、マウスに対して強い発がん性を示し、確認した全ての試験で使用した全ての濃度で、複数部位に腫瘍が発生している。入手し得た唯一の試験によると、1,3-ブタジエンは、全ての暴露濃度でラットに対しても発がん性がある。しかし、マウスの場合よりもかなり高濃度でのみ試験が行われたため、腫瘍発生率を比較するとラットはマウスよりも感受性が低い種のように思われる。こ 1,3 ブタジエンによって誘発される影響に、マウスがラットより高い感受性を示すのは、種間で活性エポキシド代謝物への代謝が違うためと考えられる。

1,3-ブタジエンは、マウスおよびラットの体細胞に対して変異原性を示すが、その強さはラットよりもマウスの方が高い。同様に、マウスの体細胞に対しても、そのほかの遺伝子損傷を誘発するが、ラットでは誘発しない。1,3-ブタジエンはマウスの生殖細胞に対しても一貫して遺伝毒性を示すが、確認された唯一のラットの試験ではそれがみられない。しかしながら、1,3-ブタジエンのエポキシド代謝物が誘発する遺伝毒性については、種による感受性の差は明らかではない。1,3-ブタジエンが職業的暴露によってヒトに対して遺伝毒性、すなわち、体細胞に対して変異原性や染色体異常を誘発するという証拠も少ない。

職場における 1,3-ブタジエンへの暴露と白血病の関連性は、因果関係に対する従来の判定基準のいくつかを満たしている。種々の工場の従業員コホートを含む、今までに行われてきた最大で、もっとも広範囲の包括的研究によれば、白血病による死亡率は、スチレンーブタジエンゴム工業での 1,3-ブタジエンへの推定累積暴露とともに上昇した。この関係は、スチレンおよびベンゼンへの暴露を規制した後でも残っており、もっとも高濃度に暴露された亜群にもっとも強く現れた。同様に、1,3-ブタジエン暴露と白血病の関連性は、ほぼ同じ職場の従業員について独立して行われた一件の症例対照研究でも観察されている。しかし、ブタジエンモノマーの生産に携わっているが、スチレンーブタジエンゴム工場内に存在する別の化合物には同時暴露していない作業員では、白血病による死亡率の上昇は認められない。しかし、いくつかの亜群では、リンパ肉腫および細網肉腫による死亡が関係しているという証拠が、わずかではあるが認められた。

入手し得る範囲の疫学的および毒性学的データは、1,3-ブタジエンはヒトに対する発がん性があり、遺伝毒性もある可能性の証拠を提供している。発がん作用(白血病による死亡率を 1%上昇させる濃度)は、1.7 mg/m^3 と決定されたが、これは、暴露した従業員を用いたもっとも大規模で確実な疫学的調査によるものである。この値は、げっ歯類を用いた研究で決定された腫瘍発生濃度範囲の下限に近い。1,3-ブタジエンは、実験動物に対して生殖毒性も示す。生殖への影響誘発性の指標として、マウスにおける卵巣毒性のベンチマーク濃度 0.57 mg/m^3 が導出された。

1,3-ブタジエン暴露による健康への影響およびこれらの影響の作用機序が広範に究明されてはいるが、データベースに関連した不確実性を少しでも低減させるために、なお一層の研究を続ける必要があろう。

2. 物質の特定および物理的・化学的性質

1,3-ブタジエン(H$_2$C=CHCH=CH$_2$)は、ブタジエン、α, γ-ブタジエン、ブタ-1, 3-ジエン、ビビニル、ジビニル、エリトレン、ビニルエチレン、ビエチレン、あるいはピロリエンなどとしても知られている。CAS 番号は 106-99-0 であり、RTECS 番号は E19275000 である。

室温では、ブタジエンは無色で、やや芳香性の匂いを発する可燃性ガスである。分子量は 54.09 g/mol である。高い蒸気圧(25℃で、281 kPa)を示し、蒸気密度は 1.9 で、水溶性は比較的低く(25℃で、735 mg/L)、低沸点(−4.4℃)であり、オクタノール／水分配係数も低い(K_{ow} 1.99)(Mackay et al., 1993)。また、ヘンリー定数は 7460 Pa・m^3/mol である(こ

Table 1: Methods for analysis of butadiene (modified from IARC, 1999).

Sample matrix	Sample preparation	Assay procedure[a]	Limit of detection	Reference
Air	Adsorb (charcoal); extract (carbon disulfide)	GC/FID	200 µg/m³	US OSHA, 1990
	Adsorb (coconut, charcoal); extract (dichloromethane)	GC/FID	0.2 mg/sample (5–25 litres)	NIOSH, 1994
	Adsorb on Perkin-Elmer ATD 400 packed with polymeric or synthetic adsorbent material; thermal desorption	GC/FID	200 µg/m³	UK HSE, 1992
Foods and plastic food-packing material	Dissolve (dimethylacetamide) or melt; inject headspace sample	GC/MS-SIM	~1 µg/kg	Startin & Gilbert, 1984
Plastics, liquid foods	Dissolve in *o*-dichlorobenzene; inject headspace sample	GC/FID	2–20 µg/kg	US FDA, 1987
Solid foods	Cut or mash sample; inject headspace sample	GC/FID	2–20 µg/kg	US FDA, 1987

[a] Abbreviations: GC/FID: gas chromatography/flame ionization detection; GC/MS-SIM: gas chromatography/mass spectrometry with single-ion monitoring.

の数値は空気／水分配係数あるいは無次元ヘンリー定数の 165.9 に相当する)。

ブタジエンのその他の物理的・化学的特性は本文書に転載された国際化学物質安全性カードに記載されている。

空気中ブタジエンの換算係数：1 ppm = 1.21 mg/m^3

3. 分析方法

種々の媒体中のブタジエンの分析に用いられる手法を Table 1 に示す(IARC, 1999)。ガス検出チューブをブタジエンの検出に用いることも可能である。

4. ヒトの暴露源

本 CICAD の基礎となった全国的評価を行った情報源の国であるカナダから得られた暴露源および排出に関する情報を一つの例としてここに示す。他の国々では量的な値は異なっていても、排出源あるいはその形態は似通っているものと考えられる。

ブタジエンの推定排出量は、推定方法や基礎となるデータの質によって大きく変わる。カナダの 1994 年における総排出量は、12917～41622 トンと推定される(Environment

Canada, 1998)。推定値に大きな幅があるのは、主として燃焼、とくに森林火災に関する推定量がかかわっているためである。

4.1 自然界での発生源

ブタジエンは、バイオマスの燃焼、とくに、森林火災によって放出される。地球上でのバイオマスからのブタジエン総排出量は、年間 770000 トンと推定されている(Ward & Hao, 1992)。カナダにおける森林火災からの放出量は、3607～26966 トンと推定されており、カナダにおけるブタジエンの年間総排出量の 49.3%(28～65%と推定)に当たる(CPPT, 1997)。Altshuller ら(1971)は、ブタジエンは天然ガスの損失、石油鉱床からの土壌を通しての拡散などによって放出される可能性を示唆しているが、このような可能性を示すデータは確認されていない。

4.2 人為的発生源

すべての内燃機関では、不完全燃焼の結果としてブタジエンが生産されると考えられる。生成および放出量は、主として、燃料の構成、エンジンの種類、使用された排出制御法(触媒転換装置の有無および能力)、作動温度、および車両の経年や修理の状況などに負うところが多い[1]。シクロヘキサン、1-ヘキセン、1-ペンテンおよびシクロヘキセンなどは、ブタジエンの主要な燃料前駆体として確認されている(Schuetzle et al., 1994)。また、ブタジエンそのものは、ガソリンや液化石油ガス中にもきわめて低量であるが含まれている。

ブタジエンは製造、貯蔵、使用、輸送、あるいは残留・遊離・未反応ブタジエンを含有する製品の廃棄などのいずれの段階でも環境中に入る。カナダの工場からの排出に関するデータは、工業プロセス、プラスチック製品工業、精製石油・石炭製品工業、および化学・化成品工業から、汚染物質放出インベントリー(National Pollutant Release Inventory: NPRI)の一環として収集されている (Environmental Canada, 1996a, 1997)。この NPRI へ報告されたもの以外の排出も起こり得るが、それらの中には、他の燃料の燃焼(たとえば、天然ガス、石油、薪による暖房)、計画的な山焼き、喫煙、廃棄物の焼却、ポリマー製品からの放出、ブタジエン含有製品の使用または廃棄による放出、および漏洩などが含まれている(Ligocke et al.,, 1994； Environment Canada, 1996b； OECD, 1996)。

1994 年にカナダでは、環境中に下記に示すブタジエン量が基幹輸送とそれに関係する暴

[1] L.A.Graham(River Road Environmental Technology Centre, Environment Canada, Ottawa, Ontario)から Commercial Chemicals Evaluation Branch, Environment Canada(Hull, Quebec)宛の私信(1996)

露源によって放出されてきた (Environment Canada, 1996a; CPPI, 1997)。すなわち道路上を走るガソリンあるいはジーゼル車 3376～7401 トン(ガソリンエンジン約 45～89%、ジーゼルエンジン 11～55%)、航空機 150～258 トン、オフロード車 84～1689 トン、芝刈り機 84 トン、海上輸送部門 40 トン、鉄道輸送部門 17 トン、放出されている。

さらに、1994 年の NPRI のデータによれば、合計で 270.4 トンが化学・化成品工業から放出されている(Environment Canada, 1996a)。このうち、270.3 トンが大気中に、0.058 トンが水中に放出され(オンタリオ州 St. Clair 川)、0.002 トンが土壌に放出された。17.5 トンがプラスチック製品の工場から大気中に放出されている。総量として 22.3 トンが石油および石炭の精製工場から放出されたが、その中の 22.2 トンは大気中に放出されている。1994 年のカナダの産業施設から敷地外へ移動された廃棄物(最終廃棄物あるいは最終廃棄物にする前の処理のために送られた物質)は、ブタジエンの総量として 131.3 トンを含むと推定されているが、128.7 トンは焼却、2.1 トンは埋め立て処分、0.5 トンは都市汚水処理場への移動であった(Environment Canada, 1996a)。1995 年の NPRI のデータ(Environment Canada, 1997)によれば、工業での使用現場からカナダの環境に放出されたブタジエン量は 225.8 トンであると見積もられるが、0.058 トンが水中に、0.002 トンが地中に、225.4 トンが大気中である。大気中への放出には、揮発放出(172.8 トン)、スタック放出(36.3 トン)、貯蔵からの放出(4.8 トン)、漏洩による放出(1.1 トン)、および、その他の放出(10.4 トン)などが含まれている。

NPRI でのデータによれば、1994 年に燃料用途によって放出されたブタジエンの総量は、24 トンと推定されている(Environment Canada, 1996a)。しかし、ガソリンあるいはジーゼルの燃料にはブタジエンは含まれていない(US EPA, 1989)。

CPPI (1997)は、1994 年にカナダの環境中には、計画された山焼きによって 1191 トン、薪による暖房によって 3706 トン、天然ガスあるいは石油による室内暖房によって 11 トン、および喫煙によって 1～9 トンが放出されていると推測している。

4.3 生産と用途

ブタジエンは、自然現象あるいは人為的な有機物の燃焼によって産生される。さらに、ポリマー工業で使用する目的で、工業用としても生産されている。

ブタジエンは、原油のブタジエンストリームから抽出によって精製される。カナダには、ブタジエンを商業生産する 1 社(オンタリオ州 Sarnia)があり、1994 年には 103.7 キロトンが国内生産されている。1994 年、米国から 1.7 キロトンがカナダへ輸入されている。1994

年にカナダ国内で使用されているブタジエンは、105.4 キロトンであたった(98.3 キロトンは国内での総需要量であり、7.1 キロトンは輸出販売用である)(Comford information Services, 1995)。米国では 1993 年の総生産量は 14 億キログラムである[2]。IARC(1999)によって総括されたデータによれば、中国(台湾)、フランス、ドイツ、日本、韓国、および米国における 1966 年のブタジエンの生産量は、それぞれ、129、344、673、1025、601 および 1744 キロトンである。

カナダにおけるブタジエンの最大の最終用途は、ポリブタジエンゴムの生産である(51.4 キロトン； 1994 年のカナダでの総消費量の 52.3%)(Camford Information Services, 1995)。その他の生産された誘導体では、スチレンーブタジエンラチス(31.0 キロトン；1994 年のカナダでの総消費量の 31.5%)、ニトリルーブタジエンゴム(10.0 キロトン；1994 年で 10.2%)、アクリロニトリルーブタジエンースチレン三重合体(3.4 キロトン； 1994 で、3.5%)、および、特殊スチレンーブタジエンゴム(2.5% キロトン； 1994 年のカナダ総消費量の 2.5%)などがある。

ブタジエンの使用には長い歴史があるが、とくに関係があるのはポリマーの生産である。ブタジエンで製造されるか、あるいは構成材としてブタジエンを含有しているさまざまな工業製品や商品がある。その例としては、タイヤ、自動車用シーラント、プラスチック瓶および食品用のラップ、エポキシ樹脂、潤滑油、ホース、伝動ベルト、鋳型ゴム製品、接着剤、塗料、カーペットの裏張りや防水シート用のラテックスフォーム、靴底、鋳型による玩具／家庭用品、医療用具、およびチュウインガムなどが挙げられる(CEH-SRI International, 1994; OECD, 1996)。

5. 環境中の移動・分布・変換

5.1 大 気

ブタジエンは主として大気中に放出されるので、大気中の挙動がとくに重要である。ブタジエンは、数種類の酸化剤によって速やかに酸化されるため大気中に留まっているとは考えにくい。大気中のブタジエンは光化学的反応によって破壊されるが、光化学的に生成されるヒドロキシラジカルとの気相反応がその経路の大半を占める。形成され得る物質には、ホルムアルデヒド、アクロレイン、およびフランなどが含まれる。硝酸ラジカルによる破壊は、都市地域において夜間に多く起こるものと予想されている。この反応生成物と

[2] Hazardous Substances Databank, National Library of Medicine's TOXNET system, 検索(1999 年 12 月 10 日)

しては、アクロレイン、トランス-4-ニトロキシ-2-ブテナール、および 1-ニトロキシ-3-ブテン-2-オンなどが確認されている。オゾンとの反応もまた速いが、水酸基との反応に比べてさほど重要ではない。ブタジエンのオゾンとの反応によってアクロレイン、ホルムアルデヒド、アセチレン、エチレン、ギ酸、無水ギ酸、一酸化炭素、二酸化炭素、水素ガス、ヒドロペルオキシラジカル、ヒドロキシラジカル、および 3,4-エポキシ-1-ブテンなどが生成される(Atkinson et al., 1990； Howard et al., 1991； Mckone et al., 1993； US EPA, 1993)。

ブタジエンの光酸化による平均大気中半減期は、測定値および計算値に基づくと 0.24～1.9 日である(Darnell et al., 1976； Lyman et al., 1982； Atkinson et al., 1984； Becker et al., 1984； Kloepffer et al., 1988； Howard et al., 1991； Mackay et al., 1993)。しかしながら、ブタジエンの大気中における半減期は、条件次第でかなりばらつく可能性がある。米国の数ヵ所の都市における大気中滞留時間の推定値は、夏季の晴れた夜では、0.4 時間であり、冬季の曇った夜では 2000 時間(83 日)に及ぶ。種々の都市の日中滞留時間は、同じ季節でも、2～3 倍の開きがある。夜間の滞留時間は、もっと大きな差を生じる。夏と冬とでは、どこの地域でも大きな違いがあり、冬の滞留時間は夏の滞留時間よりも 10～30 倍も長い(US EPA, 1993)。滞留時間が長い条件下、とくに冬期の曇天時では、日毎に加算されて行く可能性もある。それにもかかわらず、日中滞留時間が概して短いことを考えれば、ブタジエンの正味の大気中寿命は短く、そのため本化合物の長距離移動の可能性は通常限られる。

ブタジエンの物理的／化学的特性から、大気中に放出されると、その大半が気相で存在する(Eisenreich et al., 1981； Environment Canada, 1998)。湿性・乾性沈着は移動過程としてはあまり重要ではないと考えられる。ブタジエンの雨からの蒸発は迅速であり、土壌に滲みこまない限り、比較的速やかに大気中に還元される。

5.2 水

気化、生物分解、一重項酸素による酸化などが水中におけるブタジエンの挙動を決めるもっとも目立つ過程である。水中での反応によるブタジエンの半減期は、4.2～28 日と推定されている(Howard ら, 1991； Mackay ら, 1993)。

5.3 底質および土壌

底質におけるブタジエンの環境挙動を決定するもっとも顕著な過程は、生物および非生物による分解である。底質中での反応によるブタジエンのモデル化による推定半減期は

41.7 日～125 日である。(Mackay et al.,, 1993)。

ブタジエンの蒸気圧および溶解性からすると、土壌やその他の表層からの気化は重要な意味をもつ可能性がある。ブタジエンの有機炭素／水分配係数から、ブタジエンは土壌粒子に多量に吸着する筈はなく、また、比較的移動しやすいと考えられる(Kenaga, 1980； Swann et al., 1983)。しかしながら、気化速度が速いことと，土壌中での分解性が高いことから、ブタジエンが地下水まで浸出する可能性があるとは考えられない。Howard ら(1991)および Mackay ら(1993)によるモデリングの予測に基づけば、反応によるブタジエンの半減期は、7～1.7 日である。

5.4 生物相

生物濃縮係数については測定がされていない。ブタジエンは高等生物においては、混合機能酸化酵素系によって代謝されるため、多くの生物では蓄積しない。ブタジエンの魚類体内における生物濃縮係数は、4.6～19 である(Lyman et al., 1982； OECD, 1996)。推定法は容易に代謝される物質の真の生物濃縮性を過剰に見積もりがちだが、ブタジエンは水生生物での生物濃縮、あるいは水中食物連鎖で生物濃縮(biomagnify)される可能性は考えられないことを示唆している。

土壌中の植物の根の生物濃縮を測定した報告はない。しかしながら、McKone ら(1993)は、土壌溶液から植物の根によってブタジエンが吸収される量は、1.84 L/kg であると推測しているが、この値は、根の中のブタジエン濃度(mg/kg、新鮮材料)の土壌溶液中の濃度(mg/L)に対する比で表わしている。根におけるブタジエン濃度(mg/kg, 新鮮材料)の土壌固形物中の濃度(mg/kg)に対する分配係数は、0.32～15(無次元)と推定される。

植物全体のブタジエン濃度(mg/kg、新鮮材料)の土壌固形物中の濃度(mg/kg)に対する分配係数は、0.1～2.9(無次元)と推定される。植物の葉に取り込まれる場合の定常状態の植物／大気の分配係数は 0.63 m^3/kg と推定されている。陸生無脊椎動物の生物濃縮に関する報告はない。

5.5 環境モデル

ブタジエンのおもな反応、コンパートメント間、移流(ある系からの移動)の経路および環境中での全体の分布に関する概要を把握するためにフガシティモデリングが行われている。Mackay(1991)および Mackay と Paterson(1991)らによって開発された方法を用い、定常、非平衡状態にあるモデル(レベル III フガシティモデル)が実施されている。前提条件、

パラメータの設定および結果に関しては、Environment Canada(1998)に示されている。ブタジエンの物理／化学的特性に基づき、レベル III フガシティモデルによって以下のことが予測されている。

- ブタジエンが大気中に放出された場合には、土壌および水中にはごくわずかしか分布せず、100%近くが大気中に分布する。
- ブタジエンが水中に放出された場合には、大気中にごくわずか分布し、水中に 99.0%分布する。
- ブタジエンが土壌中に放出された場合には、土壌に 38.6%、大気中に 59.3%、および水中には 2.1%分布する。

モデルによる予測は、環境中で実際に期待される測定値を反映するものであるとは言えないが、本物質の環境中における挙動に関する大略の性格を示し、また、媒体間の大まかな分布について示唆を与えるものである。このように、ブタジエンが大気あるいは水中に放出された場合には、その大部分が直接暴露されたその媒体で検出される可能性がある。ブタジエンが気中に放出された場合には、その大部分が周囲の大気に存在し、そこで速やかに反応して、他へ移動する。ブタジエンが水中に放出された場合には、水中で反応が起こり、その一部は空中にも蒸発して行く。土壌に放出された場合には、その大部分が大気あるいは土壌中に存在し、そこで反応が起こる(Mackay et al., 1993 ; Environment Canada, 1998)。

6. 環境中の濃度とヒトの暴露量

本 CICAD の基礎となった資料作成国カナダから得られた環境レベルおよびヒト暴露に関するデータを、リスク判定例のための根拠としてここに示す。他の国における暴露形態も量的違いがあるものの、これに類似していると考えられる。

6.1 環境中の濃度

6.1.1 大気

1989～1996 年にカナダ全土の 47 箇所から収集された 24 時間暴露による 9168 件の試

料のうち、7314 件(80%)にブタジエン(検出限界 0.05 μg/m³)が検出されている[3]。すべての試料の平均濃度は 0.3 μg/m³ であった(平均値の算出には、濃度が検出限界を下回る試料の場合には検出限界の 1/2 を、想定)。測定値の最大濃度は 14.1 μg/m³ であった。ブタジエンの大気中濃度の 50 パーセンタイル値および 95 パーセンタイル値は、それぞれ、0.21 および 1.0 μg/m³ であった。濃度は一般に都市部で高く、4 地域のデータに基づき、“起こり得る最悪のシナリオ”("reasonable worst-case scenario")として推定された平均暴露値は 0.4 mg/m³(95 パーセンタイル値は 1.3 mg/m³)である。同じようなレベルがカナダ(Bell et al., 1991； Hamilton-Wentworth, 1997； Conor Pacific Environmental, 1988)のより小規模な調査によっても測定されている[4]。ブタジエン工業の点源によって影響を受けている地域では、大気中の濃度はより高く、点発生源から 1～3 km のところでは、最高 28 mg/m³, 平均で 0.62 mg/m³ (95 パーセンタイル値は 6.4 mg/m³)であった(MOEE, 1995)。

ブタジエンは、閉鎖的な構造物での空気中にも検出されている。カナダの地下駐車場では、1994～1995 年の冬の季節に、4～49 μg/m³ のブタジエン濃度が検出されている(Environment Canada, 1994)。これは車の排気ガスによるものである。同様に、ブタジエンはカリフォルニアの 10 ヵ所の駐車場でもしばしば検出されており、最高濃度は 28 μg/m³ であった(Wilson et al., 1991)。ブタジエンはオーストラリアで、ラッシュアワー時に都市道路トンネル内でも検出されている(平均濃度 28 μg/m³； Duffy & Nelson, 1996)。同様の条件で、スエーデンでも検出されている(2 ヵ所のトンネルで平均濃度 17 μg/m³ および 25 μg/m³； Barrefors, 1996)。カリフォルニアにおいて無作為に選んだ自動ガソリンスタンドで、5 分間採取された 97 の空気試料のうち、96 の試料中に 0.2～28 μg/m³ のブタジエンが測定されている(Wilson et al., 1991)。

6.1.2 地表水

カナダの湖水、河川水、河口水あるいは海水中のブタジエン濃度に関する公表されたデータは見当たらない。オンタリオ州 Sarnia のブタジエン生産工場から St. Clair 川に放出される廃液について、ブタジエンのモニターが行われている。1996 年に 4 時間毎に採取

---

[3] カナダの National Air Pollution Surveillance program によるブタジエン濃度の未公表データ。T. Dann(River Road Environmentral Technology Centre, Environment Canada, Ottawa, Ontario) から Commercial Chemicals Evaluation Branch, Environment Canada, Hull, Quebec に提供(1997 年 4 月)

[4] P. Steer(Science and Technology Branch, Ontario Ministry of Environment and Energy)から J. Sealy(Health Canada)に"re 1,3-butadiene and chloroform data"として送付された書簡(1996 年 8 月 28 日)(ファイル番号 1E080149, MEM)

された廃水の 2103 個の混合物試料中に、ブタジエンが 2 回だけ 2 および 5 μg/L の濃度で検出されている(検出限界は 1 μg/L)。別々の 4 ヵ所の下水排出口(736 試料での検出限界は 1 μg/L ; 789 試料では 50 μg/L)について毎日試料を採取した場合には、ブタジエンは 3 つの試料だけに検出され、その濃度は、21、80、および 130 μg/L であった[5]。

6.1.3 地下水

ケベックで、石油の精製残査や種々有機化合物が廃棄された廃棄物投棄場近くの地下水の噴出水中に、ブタジエンが検出されたが、その量は測定されていない(Pakdel et al., 992)。

6.2 ヒトの暴露量

6.2.1 屋内の空気

カナダで入手し得る調査によれば、1,3-ブタジエンは、家庭の屋内空気で、対応する戸外から得られた試料よりも、6 倍も高い頻度で検出されている。その濃度は戸外に比べて、10 倍にも至っている(Bell et al., 1993 ; Hamilton-Wentworth, 1997 ; Conor Pacific Environmental, 1998) [6]。屋内環境での空気中の濃度は、大幅に変動し、個々の活動および状況に大きく依存している。すなわち、消費者製品の使用(タバコなど)、近隣の道路およびおそらく家続きの車庫からの車の排気ガスの侵入、および脂肪や油を熱する調理行為に左右される(§6.2.3 を参照)。これらの潜在的な屋内発生源について、それぞれの関与を判定するための適切なデータはないが、カナダにおけるブタジエンの最高濃度は、一般に環境タバコ煙(environmental tobacco smoke : ETS)に汚染された屋内空気で検出されている。カナダ全土の 94 世帯に関する調査では、非喫煙の家庭での平均レベルは 1 μg /m^3 未満(ブタジエン不検出試料は打ち切り例として検出限界の 1/2 のレベルとみなした)であり、それに比べて、喫煙家庭では、平均 2.5 μg/m^3(打ち切り例を含む)であった(Conor Pacific Environmental, 1998)。同様に、オンタリオ州のウインザーにおける禁煙区域の屋内空気の平均濃度は、0.3～1.6 μg/m^3 であり、喫煙可能区域の場合は、平均レベルが 1.3～18.9 μg/m^3 であった。ウインザーの非住居区域の屋内試料採取では、ブタジエンの検出頻度は 75～100%であり、そこには環境タバコ煙(ETS)が存在していた(Bell et al., 1993)。

---

[5] H Michelin(Bayer Inc., Sarnia, Ontaria)から Commercial Chemicals Evaluation Branch, Environment Canada, Hull, Quebec 宛の私信(1997 年)

[6] X.-L. Cao から Health Canada 宛 "re. method detection limits for 24-h air samples from multimedia exposure pilot study"として送付された私信(1997 年 12 月 24 日)(ファイル番号 MDL.XLS)

6.2.2 飲料水

飲料水中のブタジエンの存在に関するデータは見当たらない。ポリブチレンパイプを配管に使用することによって、ブタジエンが飲料水を汚染する可能性があるか否かという調査で、Cooper[7]は、これらの配管中の水からブタジエンが検出されることはないとしている(この研究の二次報告[CARB, 1992]に追加情報は示されていない)。

6.2.3 食 品

カナダにおいては、食物中のブタジエンの存在または濃度に関するデータは見当たらない。米国では、ゴムによって改質したプラスチック容器からブタジエンが食物に移行するか否かについて、McNeal および Breder(1987)が調査している。ブタジエンはある種の容器に検出されたが、一般に、食物中には検出されなかった(検出限界は 1～5 ng/g)。同様に、英国では、ソフトマーガリンのプラスチック容器からブタジエン (濃度＜5～310 ng/g)が検出されたものの、ソフトマーガリン 5 銘柄からは検出されなかった(検出限界は 0.2 ng/g)(Startin & Gilbert, 1984)。ブタジエンは中国の菜種、ピーナツ、大豆、およびキャノーラ油など加熱した食用油の排気から 23～504 μg/m^3 の範囲で検出されている(Pellizzari et al., 1995； Shields et al., 1995)。

6.2.4 消費者製品

スチレンーブタジエンゴムのような屋内発生源からのブタジエンの放出データは確認されなかった。

カナダや米国においては、ブタジエンが喫煙による主流煙および副流煙の両者から検出されている。予備試験のデータによれば、カナダの 18 銘柄のタバコでのブタジエン平均量は、主流煙の場合は 14.3～59.5 μg/タバコ(全体平均濃度は 30.0 μg/タバコ)であり、副流煙の場合は 281～656 30 μg/タバコ(全体平均濃度は 375 μg/タバコ)であった(Labstat, Inc.,1995)。米国 DHHS(1989)の報告によれば、フィルターのないタバコの主流煙の気相には、ブタジエンが少なくとも 25～40 μg/タバコのレベルで含まれているという。Brunnemann ら(1989)は、7 銘柄のタバコからの主流煙から 16～75 μg/タバコ、6 品目の副流煙からは 205～361 μg/タバコを測定している。§6.2.1 で議論したように、環境タバ

[7] R. Cooper(Department of Biomedical and environmental Health, School of Public Health, University of California, Berkley, California)の私信(1989 年)(CARB に引用、1992 年)

コ煙(ETS)の存在如何によっては、屋内空気のブタジエン濃度は高まる。

6.2.5 職業暴露

ブタジエンの職業暴露は、主として、石油の精製およびその関連操作、ブタジエンモノマーの生産、ブタジエン系ポリマーの生産、あるいはゴムやプラスチック製品の製造で起こる(IARC, 1999)。欧州の数ヵ国の石油および石油化学操業における 1984～1987 年の算術平均濃度は、0.1～6.4 mg/m^3 であった(IARC, 1999 ; European Chemicals Bureau, 2001)。英国におけるブタジエン生産施設に関する環境衛生調査に基づけば、従業員の空気暴露の平均濃度は、一般に、5 ppm(11 mg/m^3)を下回り、多くの場合 1 ppm(2.2 mg/m^3)以下である。英国のポリマー生産工場では、時間加重平均暴露値はほとんどの場合 2～3 ppm(4.4～6.6 mg/m^3)を下回っている。欧州連合での他の施設でも同様の値が報告されている(IARC, 1999)。1985 年に調査した米国のモノマー生産施設では、算術平均濃度は 1～277 mg/m^3 であり、一方、ポリマー生産工場では、0.04～32 mg/m^3 であった(IARC, 1999)。

7. 実験動物およびひとでの体内動態・代謝の比較

ブタジエンのトキシコキネティクスおよび代謝に関するデータベースは比較的広範囲にわたっている。提案されている代謝の概要を Figure1 に示す。これらは、Henderson ら(1993, 1996)および Himmelstein ら(1997)によって説明された経路に基づいている。もっとも広範囲にわたって研究されてきた経路に関するデータによれば、代謝は質的には異なる種間で似通ってはいるが、ブタジエンの吸収量や代謝率および生成された代謝物の比率などに違いが見られる。これらの違いは、今までに試験に用いたげっ歯類の 2、3 の系統間でのブタジエンによる毒性影響に対する感度の違いと一致しているように見受けられる。マウスでは、ブタジエンから活性エポキシド代謝物への代謝率がラットの場合よりもずっと高いようである。これらの代謝産物は、ヒト組織の *in vitro* 試料ではマウスの場合よりも少量しか生成されないが、ヒトの個体差を特徴付けるにはデータが不十分である。ブタジエンの代謝に関係する多くの酵素類には遺伝的多型のあることが知られているが、ヒトでの研究には遺伝型に関する情報は含まれていない場合が多い。

Figure1 に記載した代謝経路によれば、ブタジエンはまず、チトクロム P-450 酵素類(ヒトにおいては、おもに P-450 2E1 であるが、他のアイソフォームも関与し、それぞれの相対的な役割は組織や種の違いによって異なる)を介して、モノエポキシド 1,2-エポキシ-3-ブテン(EB)に酸化される。その後、これらはさらに P-450 酵素を介して酸化され、ジエポキシド 1,2,3,4-ジエポキシブタン(DEB)となるか、あるいは、エポキシドヒドロラーゼ(EH)

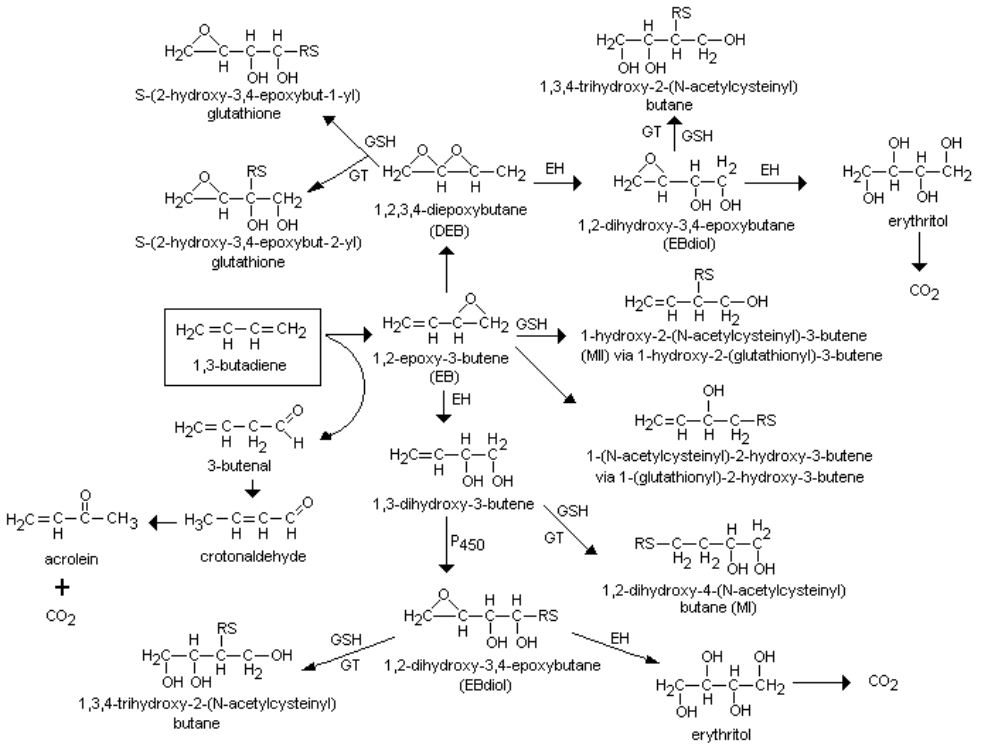


Figure 1: Proposed metabolism of 1,3-butadiene

を介して加水分解され、ブテネジオール(1,2-ジヒドロキシ-3-ブテン)となる。モノエポキシド、ジエポキシド、およびブテネジオールは、グルタチオン(GSH)と抱合して、メルカプツール酸となり、最終的には尿中に排泄される。エポキシドヒドロラーゼによるジエポキシドの加水分解、あるいはチトクロム P-450 によるブテネジオールの酸化は、モノエポキシドジオール(EB ジオール)の生成をもたらす。微量のブタジエンは 3-ブテナールに変化すると考えられるが、それは引き続きクロトンアルデヒドに変換する(ヒトの肝ミクロソーム[Duescher & Elfarra, 1994]、あるいは、B6C3F$_1$マウスの腎臓、肺または肝臓のミクロソーム[Share ら, 1992]でモノエポキシドに酸化された量の約 2～5%)。 しかし、この経路は十分に研究されておらず、また、^{13}C-ブタジエンを暴露させたラットやマウスの尿代謝物を、高感度の核磁気共鳴分光法で分析してもクロトンアルデヒドは検出されていない(Nauhaus et al., 1996)。

ブタジエンの代謝およびその後の EB の DEB への変換は、*in vitro* における観察、およびげっ歯類の骨髄からのエポキシドの検出(Thornton-Manning et al., 1995a, 1995b)などに基づくと、P-450 酸化を介さない経路(おそらくミエロペルオキシターゼを介して；Elfarra et al., 1996)によって、骨髄においてもある程度生じていると考えられる(たとえば Maniglier-Poulet et al., 1995)。しかし、この経路については詳しい研究がなされている

わけではない。EB はまた、ミエロペルオキシターゼおよび塩化物と反応して、クロロヒドリン(1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-ブテン)を形成する(Duescher & Elfarra, 1992)。その他に考えられる代謝経路によって生じる代謝物が、ブタジエンに暴露されたマウスの尿中で確認されている(アクロレインあるいはアクリル酸の代謝によって生ずるとされている代謝物などを含む)(Nauhaus et al., 1996)が、その後の研究は行われていない。

B6C3F$_1$ マウスでは、Sprague-Dawley ラットやヒトよりももっと多く、ブタジエンが肝臓の P-450 を介してモノエポキシドに酸化されるということが、多くの *in vitro* および *in vivo* 試験で明らかになっている。マウス血中およびその他の組織中の EB レベルが、同程度のブタジエンに暴露されたラットよりも 2～8 倍も高い(Bond et al., 1986 ; Himmelstein et al., 1994, 1995; Bechtold et al., 1995; Thornton-Manning et al., 1997)。

入手したデータによれば、モノエポキシドの酸化によって生成されるジエポキシド量にも同じように種による違いがあることが示唆されている。DEB レベルは、B6C3F$_1$ マウスの血液およびその他の組織では、同じ濃度のブタジエンを暴露された Sprague-Dawley ラットの場合と比べて 4～160 倍も高い(Thornton-Manning et al., 1995a, 1995b)。EB 濃度は雄および雌ラットの色々な部位で変わりないが、DEB 濃度は雄よりも雌の方が少なくとも 5 倍も高い。これは雌の腫瘍発生率が高いことと相関している。ラットでは乳腺が標的臓器であるが、ブタジエンを 10 日間にわたって 8000 ppm(17696 mg/ m^3)まで暴露しても、局所に DEB の蓄積は起こらない(Thornton-Manning et al., 1998)。このことは、DEB がラットの乳腺腫瘍の誘発に重要な役割を果たしていないことを示唆している。ヒトの肝臓および肺臓試料を用いた *in vitro* データによれば、ヒトでは、マウスと比べて、ブタジエンの活性代謝産物の生成が少ないことが示唆されている(ただし、種差の程度に関しては、いくつかの異なる結果が報告されている)(Csanady et al., 1992 ; Duescher & Elfarra, 1994 ; Krause & Elfarra, 1997)。

ブタジエンのエポキシド代謝物はラットやヒトよりもマウスで多く形成されるが、グルタチオン抱合を介してより早く除去される(Kreuzer et al., 1991 ; Sharer et al., 1992 ; Boogaad et al., 1996a, 1996b)。反対に、ヒトでは、ラットにおけるよりも EB および DEB の加水分解が著しく(DEB は暴露されたヒトの組織中に検出されていないため、*in vitro* のデータに基づく)、また、EB および DEB のラットにおける加水分解もやはり、マウスにおけるよりも著しい(Csanadyet al., 1992; Krause et al., 1997)。ヒトおよびサルでは、尿中代謝生成物の分析によると、加水分解を介する EB の除去がグルタチオン抱合より優勢であると考えられる(Sabourin et al., 1992 ; Bechtold et al., 1994)。エポキシド代謝物の加水分解は、一般に解毒機構であると考えられているが、加水分解はさらに、生物学的に反応性があるジオールエポキシド(EB ジオール)の生成をもたらすかもしれない。しかし

ながら、両エポキシド代謝物の代謝を介する EB ジオールの生成について、種間でどのような違いがあるかについてのデータは見当たらない。

ブタジエンのモノエポキシドおよびモノエポキシドジオール代謝物の両者とヘモクロビンの N-末端バリンとの安定付加体の形成が、ブタジエンに暴露した実験動物とヒトで観察されている(Albrecht et al., 1993； Osterman-Golkar,1993m 1996； Neumann et al., 1995； Sorsa,1996b； Tretyakova et al., 1996； Oerez et al., 1997) [8]。同濃度のブタジエンに暴露されたラットよりもマウスの方が、エポキシド代謝物のより多い生成量と一致して、高濃度のヘモグロビン-EB 付加体が測定された。しかしながら、ブタジエンに暴露した従業員のヘモグロビンーEB 付加体レベルは、非暴露従業員のレベルと比べると有意に上昇しているが、マウスやラットでの試験結果で期待されるよりもかなり低かった(Osterman-Golkar ら, 1993)。ブタジエンに暴露したラットおよびヒトでの観察によれば、ヘモグロビンーEB ジオール付加体のレベルは、ヘモグロビンーEB 付加体のレベルよりもかなり高い(ヘモグロビンーEB ジオール付加体は DEB との結合によってもできるが)。ブタジエンの代謝物は DNA との付加体も形成すると考えられる(§8.5 および 9.2.3 を参照)。

ブタジエンの代謝における量的な種差に加えて、ヒト集団内においてもかなりの個体差が存在する証拠がある。実際、少数の被験者のミクロソームを用いた *in vitro* の研究で観察した代謝の個人間変動(Booaard & Bond, 1996； Krause et al., 1997)を評価するには入手データが不十分であるが、ヒト集団におけるブタジエン代謝物とヘモグロビンとの付加体形成度には有意な個体差がある(Neumann et al., 1995; Osterman-Golkar et al., 1996)。このような変動はブタジエンの生体内変換に関係する代謝経路の複雑さに照らしてみれば予期されないことではない。すなわち、毒性を有すると推定されるエポキシド代謝物に対する暴露度を決定する 3 種の主要な反応過程があるためであり、具体的には、チトクロム P-450 2E1 を介した生成過程、エポキシドヒドロラーゼおよびグルタチオン抱合を介した除去過程がある。たとえば、エタノールのような低分子化合物によるチトクロム P-450 2E1 の誘導能は、感受性の個体差の要因になりそうである。さらに、グルタチオン-S-トランスフェラーゼおよびエポキシドヒドロラーゼに関する遺伝的多型も、感受性を大きく左右する要因となる。エポキシドヒドロラーゼの遺伝子型の影響については、まだ詳細な研究はない(ヒトでは、EB の加水分解が酸化およびグルタチオン抱合より優勢であることを示唆するデータはある)が、*in vitro* 試験では、エポキシド代謝物の遺伝的な影響に対する感受性のヒトのよる相違は、グルタチオン-S-トランスフェラーゼの遺伝子型と明らかに関係している(§9.2.3 を参照)。

---

[8] J.A.Swenberg(University of North Carolina, Capel Hill, NC)から Health Canada 宛の私信(1998 年 3 月 25 日)

8. 実験哺乳類および *in vitro* 試験系への影響

8.1 単回暴露

入手できるデータは少ないが、ブタジエンの実験動物に対する急性毒性は低いようで、ラットおよびマウスの LC_{50} は＞100000 ppm(＞221000 mg/m^3)と報告されている。ブタジエンの最低 LC_{50} 値は、マウスで 117000 ppm(256000 mg/m^3)(暴露持続時間不記載)(Batinka, 1966)、あるいは 121000 ppm(268000 mg/m^3)(2 時間)(Shugaev, 1969)である。神経系および血液がおもな標的のようである。しかし、血液学的影響に対する最小影響量(LOEL)200 ppm(442 mg/m^3)を決定するデータが十分であった試験は 1 件のみであった（Leavens et al., 1997)。ブタジエンをマウスに 7 時間暴露すると、肝臓、肺臓、心臓の細胞の非タンパク性メルカプト基含量の濃度依存的減少(ほぼ 80%)が認められ、LOEL は 100 ppm(221 mg/m^3)であった(Deutschmann & Laib, 1989)。非タンパク性メルカプト基含量の減少は、グルタチオン抱合を介するエポキシド代謝物の解毒を抑制する可能性がある。

8.2 刺激と感作

ブタジエンの刺激性あるいは感作性について、実験動物での研究は確認されていない。

8.3 反復暴露

短期間および準長期試験は、長期生物学的検定のための予備的な用量設定試験か、またはブタジエンによる発がんの作用機序の研究としてデザインされたものが大部分であり、重要影響濃度を定めるには不適切である。体重に対する影響については、B6C3F$_1$ マウスに 625 ppm(1383 mg/m^3)あるいはそれ以上のブタジエンを 2 週間暴露し観察しているが、8000 ppm(17696 mg/m^3)あるいはそれ以下では、何らの組織病理学的変化も認められていない(NTP, 1984)。

巨赤芽球性貧血の所見に一致する血液学的影響、および幹細胞発生の変性を始めとする骨髄への影響が、1000 あるいは 1250 ppm(2212 あるいは 2765 mg/m^3)のブタジエンを最長で 31 週間まで暴露させた 2 系統のマウス(B6C3F$_1$ および NIH Swiss)で観察されている(Irons et al., 1986a, 1986b； Leiderman et al., 1986； Bevan et al., 1996)。その他の影響としては、B6C3F$_1$ マウスに同量あるいはより高濃度のブタジエンを準長期的に暴露した場合に、生存率の低下および体重の増加の抑制(雄の方が雌よりも感受性が高い)、臓器

重量の変化、および卵巣あるいは精巣の萎縮が観察されている(NTP, 1984； Bevan et al., 1996)。さらに、B6C3F$_1$マウスにブタジエン 625 ppm(1383 mg/m^3)をわずか 13 週間暴露した場合にも、種々の腫瘍の発生率の上昇が観察されている(NTP, 1993)(§8.4 を参照)。初期のラットを用いた実験では、低濃度のブタジエン(3 あるいは 10 mg/m^3)の暴露によって、組織病理学的な変化および血液学的な影響が報告されているが(Batinka, 1966； Ripp, 1967； Nikiforova et al., 1969)、これらの結果は、ラットで、より高い濃度(たとえば、17600 mg/m^3)を 13 週にわたって暴露した最近の実験では確認されていない(たとえば、Crough et al., 1979； Bevan et al., 1996)。ラットでの試験の限界を考慮すると、ブタジエンの準長期暴露に対する反応に種差があるかどうかについて、結論を出すことは不可能である。

8.4 発がん性

ブタジエンの吸入による発がん性については、2 系統のマウスおよび 1 系統のラットを用いた研究がある。確認したすべての長期実験でブタジエンは多臓器発がん物質であって、マウスおよびラットに頻発する腫瘍やまれな腫瘍を誘発させるが、種と系統による顕著な感受性の差があるように見受けられる。雌雄の B6C3F$_1$マウスに 0、625、1250 ppm(0、1383、2765 mg/m^3)のブタジエンを 61 週間に及んで暴露させた国家毒性計画(National Toxicology Program；NTP)による初期の試験(NTP, 1984)では、悪性リンパ腫、心臓血管肉腫(B6C3F$_1$マウスではきわめてまれな腫瘍である)、および肺腫瘍の発生率が、雌雄とも暴露に関連して上昇した。また、前胃の乳頭腫あるいはがん腫、肝細胞腺腫あるいは肝細胞がん、卵巣の顆粒膜細胞腫、乳腺の腺房細胞がん、脳神経膠腫、および Zymbal 腺がん(NTP の試験では、後者 2 種類のがんは本系統のマウスでまれにしか発生していない)の発生率が、雌雄どちらかあるいは両者で上昇している。

初期試験でマウスの生存率が低かったためと、暴露反応関係の特性をはっきりさせるため、NTP (1993)は、B6C3F$_1$マウスにブタジエンをもっと低い濃度(0、6.25、20、62.5、200、625 ppm [0、13.8、44.2、138、442、1383 mg/m^3])で 2 年間にわたって暴露させている。大半のグループ(20 ppm 以上[44.2 mg/m^3 以上])でやはり生存率が低下している。最高濃度では、おもにリンパ性リンパ腫によって死亡しており、それらは胸腺から生じているようで、23 週目に既に認められた。暴露マウスで認められた非腫瘍性の影響には、種々の血液学的影響、臓器重量の変化、骨髄の萎縮および過形成、胸腺の萎縮、卵巣の萎縮および血管拡張、子宮萎縮、心臓内皮の鉱質沈着、肝臓壊死ならびに嗅覚上皮の萎縮などがある。種々の部位で腫瘍発生率(Table 2 に発生率データを示す)の有意な増大があり、発生率を生存率で調整した場合とくに顕著であったが、それらには、悪性リンパ腫(とくに、リンパ性リンパ腫)、組織球肉腫、心臓血管肉腫、Harderian 腺の腺腫およびがん、肝細胞腺

腫およびがん、肺胞／気管支腺腫およびがん、乳腺の腺棘細胞腫、がん、悪性混合腫瘍、卵巣顆粒膜細胞腫、および前胃の扁平上皮乳頭腫とがんなどが含まれている。雌の肺胞／気管支腺腫あるいはがんは、すべての濃度(6.25 ppm[13.8 mg/m^3]以上)で有意に増加している。雄の包皮腺がんや Zymbal 腺がん、雌雄の尿細管腺腫などといった珍しい腫瘍の発生率は低いが、やはり暴露との関係が疑われている。さらに、ブタジエン暴露によって色々な部位に悪性腫瘍が発生するが、対照動物の場合は、同じ部位に発生した腫瘍でも一般的に良性である。

NTP では、B6C3F$_1$マウスを用いて“暴露中止”(stop exposure)実験も行っている。腫瘍誘発に、暴露の濃度と持続期間のどちらが関与しているかを調べるためである。動物に 200 ppm (442 mg/m^3)を 40 週間あるいは 625 ppm(1383 mg/ m^3)を 13 週間(ともに、8000 ppm／週に相当)、あるいは 312 ppm(690 mg/ m^3)を 52 週間、あるいは 625 ppm(1383 mg/m^3)を 26 週間(ともに、16000 ppm／週)暴露し、すべてのグループについて、2 年間にわたって観察を続けた。暴露させたすべてのマウスで生存率が低下しており、大部分は悪性腫瘍の発生によっている。すなわち、リンパ性リンパ腫、組織球肉腫、心臓の血管肉腫、Harderian 腺腫あるいはがん、肺胞／気管支腺腫およびがん、前胃の扁平上皮の乳頭腫あるいはがん(13 週間だけ暴露されたマウスでも見られる)(発生率のデータは Table 2 に示す)、などの発生に有意な増加があった。これらに加えて、いくつかの通常見られない腫瘍のタイプ(包皮腺がん、Zymbal 腺がん、脳の悪性神経膠腫瘍および神経芽腫、Harderian 腺のがん、および尿細管腺腫)も発生率は低いが、1 群あるいはそれ以上の暴露群で観察されている。悪性リンパ腫および前胃の扁平上皮細胞がんの発生率は、625 ppm(1383 mg/ m^3)の短期暴露群の方が、200 ppm(442 mg/m^3)の長期暴露群(すなわち総累積暴露量は同量)よりも高く、腫瘍の発症には、暴露期間よりも濃度の方がより重要と考えられる(NTP, 1993)。

B6C3F$_1$マウスにブタジエンを最高で 1000 ppm(22120 mg/m^3)の濃度で 2 時間短時間暴露し、2 年間にわたって観察したが、どの部位にも腫瘍発生率の上昇をもたらさなかった(Bucher ら, 1993)。

ブタジエン誘発性の胸腺リンパ腫・白血病に対する感受性は、内在性の同種指向性（エコトロピック)レトロウイルスの存在によって強められるようである。その理由は、1250 ppm(2765 mg/m^3)のブタジエンに 52 週間暴露した雄の B6C3F$_1$マウスの方が、内在性のレトロウイルスを発現しない雄の Swiss マウスよりも腫瘍発生率が高かったからである(57%対 14%)。1250 ppm(2765 mg/m^3)に 12 週間暴露してからさらに 40 週間観察した B6C3F$_1$ マウスの場合と同様に、両系統の暴露マウスは対照群に比べて胸腺リンパ腫・白血病の発生率を上昇させているが、レトロウイルスであるマウス白血病ウイルスエンベロ

ープ(MuLV *env*)の配列は $B6C3F_1$ マウスの腫瘍のみに検出されている。52 週間の暴露で検出された他の種類の腫瘍としては、心臓の血管肉腫(おもに、$B6C3F_1$ マウス)および肺の腫瘍が報告されている。$B6C3F_1$ マウスでは、腺胃および非腺胃に腫瘍が観察されているが、Swiss マウスでは、Harderian 腺および甲状舌管に腺がんが観察されている (Irons et al., 1989)。

ラットを用い確認された唯一の長期試験(Hazleton Laboratories Europe Ltd., 1981a ; Owen et al.,1987 ; Owen & Glaister, 1990)では、雄雌 Sprague-Dawley ラットに 0、1000 あるいは 8000 ppm(0、2212 あるいは 17696 mg/m^3)のブタジエンを 111 週にわたって暴露している。8000 ppm (17 696 mg/m^3)暴露によって生存率が雌雄で低下し、腎ネフローゼの重症度が対照に比較し上昇し、(雄では多くの臓器の相対重量の変化も観察されている。すべての暴露群の肝臓では、相対重量が増加してはいるが、暴露に関係した組織病理学的影響は認められていない。8000 ppm(17696 mg/m^3)では、雌で、甲状腺の濾胞性腺腫およびがんの発生率が増加しているが、雄では、膵臓の外分泌腺腺腫が増加している(がんは両性で発生している)(発生率については、Table 3 を参照)。雌では、良性あるいは悪性乳腺腫瘍、および多発性乳腺腫瘍の発生率が 1000 および 8000 ppm(2212 および 17696 mg/m^3)群で上昇している。

雌では、子宮肉腫および Zymbal 腺がんの発生率は、暴露量依存性の有意な上昇を示し、さらに、各暴露濃度で 1 匹の雄ラットに Zymbal 腺がんが発生している。精巣の Leydig 細胞腫瘍の発生率も両暴露群で上昇した。精巣および Zymbal 腺の腫瘍の発生は、他の試験施設の同系の対照ラットにおいても同様に観察されているため、暴露と無関係と考えられると実験者らは示唆しているが、Zymbal 腺腫瘍の発生は、前述のマウスを用いた長期試験でも記録されている。

モノおよびジエポキシド代謝産物(EB および DEB)はともに、Swiss マウスあるいは Sprague-Dawley ラットに対して、投与部位に局所的な腫瘍を誘起させている(Van Duuren et al., 1963, 1965)が、入手できる試験結果は感受性の種差を評価するのに十分ではない。

ブタジエンによる胸腺リンパ腫の誘発が、Sprague-Dawley ラットに比べて $B6C3F_1$ マウスでより高い感受性を示したことは、*in vitro* の実験で観察された EB の造血幹細胞の分化に違いがあるためであると考えられる。Sprague-Dawley ラットやヒトの場合に比べて、$B6C3F_1$ マウスでは骨髄細胞でのクローン反応がより強く抑制されるためである。さらに、マウスが影響を受けるような前駆細胞の亜集団は、ヒトには存在しないと考えられている(Irons et al., 1995)。

8.5　遺伝毒性および関連エンドポイン

ブタジエンの遺伝毒性は、範囲が限られた *in vitro* 試験および広範囲の *in vivo* 試験で調査されている。ブタジエンは、サルモネラ TA1530 および TA1535 株で、げっ歯類あるいはヒトから調製された S9 による代謝活性下で、変異原性を示している(de Meester et al., 1978, 1980； Arce et al., 1990； NTP, 1993； Araki et al., 1994)。しかし、同様の試験条件でも、TA97、TA98 および TA100 株では、代謝活性化の有無に関わらずほとんどの場合反応を示さない(Vicorin & Stahlberg, 1988； Arce et al., 1990； NTP, 1993)。マウスリンパ腫試験では、相反する結果が得られている。 1 件の試験では、非常に高い濃度(200000～800000 ppm [442400～1796600 mg/m^3])で、代謝活性化の下に、*tk* 座で突然変異頻度が上昇している(Sernau et al., 1986)が、一方、300000 ppm(663600 mg/m^3)までの濃度を用いた別の試験では反応の確証が得られていない(著者らは、反応を示さなかった理由として、培地ではブタジエンが溶けにくかったかもしれないと述べている； NTP, 1993)。エタノールに溶解したブタジエンは、哺乳類(ハムスターおよびヒト)培養細胞に対して姉妹染色分体交換を誘発した(Sasiadek et al., 1991a, 1991b)が、一方、ガス状のブタジエンをラット、マウスおよびヒトの細胞に暴露した場合には、そのような作用は誘発されなかった（Arce et al., 1990； Walles et al., 1995)。

マウスおよびラットの生殖細胞ならびに体細胞に対する *in vivo* 遺伝毒性試験で入手し得た結果の概要を Table 4 に示す。ラットではマウスより試験数が少ないが、一般に、ブタジエンによって誘発される遺伝的障害に対する感受性には種特異性があり、おそらく活性代謝物の形成の量的違いに関係していると考えられる。ブタジエンはマウスの 2 系(CD-1 および(102/E$_1$ × C3H/E1) F$_1$)の雄に、500 ppm(1106 mg/m^3)で 5 日間あるいは 65 ppm (144 mg/m^3)で 4 週間という低濃度で短期あるいは準長期的に暴露した場合、ともに優性致死突然変異を誘発した。しかし、CD-1 マウスでは、6250 ppm(13825 mg/m^3)を 6 時間暴露しても優性致死突然変異は認められていない。これらの試験結果は、暴露と交配の時間的関係に左右されていたが、マウスにおける優性致死突然変異の誘発が、成熟した生殖細胞に対する影響によって生ずる可能性を示唆している。ラットを用いた同様の唯一の試験では、Sprague-Dawley ラットに最高で 1250 ppm(2765 mg/m^3)のブタジエンを 10 週間暴露しても優性致死突然変異を誘発する証拠はなかった。

ブタジエン 500 あるいは 1300 ppm(1106 あるいは 2876 mg/m^3)をマウスに短期間暴露した場合には、遺伝型染色体転座の出現率が用量依存的に誘発され、≧500 ppm(≧1106 mg/m^3)を 5 日間暴露された雄マウスの接合体に染色体異常の出現率が上昇している。雄マウスの生殖細胞で認められたその他のブタジエンによる誘発影響としては、精子頭部形態

Table 2: Incidences of neoplastic lesions in critical carcinogenicity bioassays for butadiene in B6C3F$_1$ mice (NTP, 1993).

Protocol	Results	Comments
Mice (70 males and 70 females per group; 90 males and 90 females per group at the highest concentration) were exposed to 0, 6.25, 20, 62.5, 200, or 625 ppm (0, 13.8, 44.2, 138, 442, or 1383 mg/m^3) butadiene for 6 h/day, 5 days/week, for 103 weeks. Up to 10 mice of each sex from each group were killed after 9 and 15 months of exposure. Histopathological examination of a comprehensive range of tissues was carried out on mice in the control and 200 and 625 ppm exposure groups killed after 9 months, on all mice killed at 15 months except females exposed to 6.25 or 20 ppm, and on all mice exposed for 2 years.	Numbers of animals surviving until study termination were 35, 39, 24, 22, 4, and 0 (males) and 37, 33, 24, 11, 0, and 0 (females) at 0, 6.25, 20, 62.5, 200, and 625 ppm, respectively. **Lymphohaematopoietic system** Exposure was associated with the development of malignant lymphomas (particularly lymphocytic lymphomas, which occurred as early as week 23). The incidences were significantly increased in males at 625 ppm ($p < 0.001$) and females at 200 and 625 ppm ($p < 0.001$) (although all incidences in the females were within the range of historical control values [8–44%]). Incidences for the 0, 6.25, 20, 62.5, 200, and 625 ppm groups were: males: 4/50, 2/50, 4/50, 6/50, 2/50, and 51/73, or 8, 4, 8, 12, 4, and 70% females: 6/50, 12/50, 11/50, 7/50, 9/50, and 32/80, or 12, 24, 22, 14, 18, and 40% After poly-3 adjustment for survival, the incidences were: males: 9.0, 4.4, 10.0, 15.3, 7.4, and 97.3% females: 13.1, 27.2, 27.5, 20.2, 40.1, and 85.5% Histiocytic sarcomas were significantly increased in both males ($p < 0.001$) and females ($p = 0.002$) at 200 ppm, and the incidence of these tumours was marginally higher than that in controls in males at 20, 62.5, and 625 ppm ($p = 0.021$–0.051) and females at 625 ppm ($p = 0.038$). Incidences: males: 0/50, 0/50, 4/50, 5/50, 7/50, and 4/73, or 0, 0, 8, 10, 14, and 5% females: 3/50, 2/50, 7/50, 4/50, 7/50, and 4/80, or 6, 4, 14, 8, 14, and 5% Adjusted incidences: males: 0, 0, 10.0, 12.9, 24.3, and 50.7% females: 6.5, 4.4, 17.2, 11.8, 34.0, and 35.5% **Heart** The incidences of cardiac haemangiosarcomas were significantly increased compared with controls in males at 62.5 ppm and above and in females at 200 ppm and above. Incidences: males: 0/50, 0/49, 1/50, 5/48, 20/48, and 4/73, or 0, 0, 2, 10, 42, and 5% females: 0/50, 0/50, 0/50, 1/49, 21/50, and 23/80, or 0, 0, 0, 2, 42, and 29% Adjusted incidences: males: 0, 0, 2.6, 13.5, 64.1, and 52.9% females: 0, 0, 0, 3.1, 71.9, and 83.4% **Lungs** There was evidence of increased incidences of alveolar/bronchiolar adenomas or carcinomas compared with controls in males at 62.5 ppm and above ($p < 0.001$) and in females at all concentrations ($p < 0.001$–0.004). Incidences: males: 21/50, 23/50, 19/50, 31/49, 35/50, and 3/73, or 42, 46, 38, 63, 70, and 4% females: 4/50, 15/50, 19/50, 24/50, 25/50, and 22/78, or 8, 30, 38, 48, 50, and 28% Adjusted incidences: males: 47.5, 49.0, 44.9, 74.2, 87.8, and 45.1% females: 8.8, 33.0, 46.5, 61.1, 81.5, and 82.4%	Haemangiosarcomas had not previously been observed in 573 male and 558 female NTP 2-year historical controls. Renal tubule adenomas are rare in this strain, with a range of 0–1% occurrence in NTP 2-year historical controls. Carcinomas of the preputial gland are rare in B6C3F$_1$ mice, with none having been observed in NTP historical controls; similarly, sarcomas of the subcutaneous tissue are uncommon, with the incidence in NTP historical control females being 2/561. Zymbal gland neoplasms have not been observed in NTP historical controls, nor have carcinomas of the small intestine been observed in recent NTP controls. Exposure to butadiene tended to be associated with malignant neoplasms in several organs, whereas tumours at the same sites in controls were generally benign.
	Forestomach An increased incidence of forestomach tumours (squamous cell papillomas or carcinomas) was observed in males at 200 and 625 ppm ($p < 0.001$) and females at 62.5 ppm and above ($p < 0.001$–0.044). Incidences: males: 1/50, 0/50, 0/50, 1/50, 8/50, and 4/73, or 2, 0, 0, 2, 16, and 5% females: 0/50, 0/50, 3/50, 2/50, 4/50, and 22/80, or 0, 0, 6, 4, 8, and 28% Adjusted incidences: males: 2.3, 0, 0, 2.7, 28.7, and 53.5% females: 0, 0, 7.8, 6.1, 22.5, and 82.6%	

Table 2 (contd).

Protocol	Results	Comments
	Ovary Increased incidences of malignant and benign granulosa cell tumours were reported in females exposed to 62.5 ppm and above ($p < 0.001$). Incidences (benign and malignant): 1/49, 0/49, 1/48, 9/50, 8/50, and 6/79, or 2, 0, 2, 18, 16, and 8% Adjusted incidences: 2.3, 0, 2.6, 26.3, 41.1, and 46.5% **Harderian gland** The incidence of Harderian gland adenomas and carcinomas was increased in both sexes at 62.5 and 200 ppm ($p <$ 0.001–0.016). Incidences: males: 6/50, 7/50, 9/50, 20/50, 31/50 and 6/73, or 12, 14, 18, 40, 62 and 8% females: 8/50, 10/50, 7/50, 15/50, 20/50, and 9/80, or 16, 20, 14, 30, 40, and 11% Adjusted incidences: males: 13.5, 15.2, 22.4, 50.8, 80.6, and 64.2% females: 17.5, 22.7, 17.4, 41.2, 70.9, and 58.0% **Mammary gland** The incidence of mammary gland tumours (adenoacanthomas, carcinomas, and malignant mixed tumours) was increased in females at 62.5 ppm and above ($p < 0.001$–0.004). Most of the neoplasms were carcinomas. Incidences: 0/50, 2/50, 4/50, 12/50, 15/50, and 16/80, or 0, 4, 8, 24, 30, and 20% Adjusted incidences: 0, 4.5, 10.2, 32.6, 56.4, and 66.8% **Liver** In males, the incidence of hepatocellular neoplasms (adenomas and carcinomas) at 200 ppm was significantly greater than that in the controls ($p = 0.03$). The authors also reported increases in hepatocellular neoplasms at 62.5 ppm in females ($p = 0.027$). Incidences (adenomas and carcinomas): males: 21/50, 23/50, 30/50, 25/48, 33/48, and 5/72, or 42, 46, 60, 52, 69, and 7% females: 15/49, 14/49, 15/50, 19/50, 16/50, and 2/80, or 31, 29, 30, 38, 32, and 3% Adjusted incidences (adenomas and carcinomas): males: 44.6, 48.2, 65.2, 61.6, 85.9, and 61.2% females: 33.3, 30.3, 36.4, 51.4, 64.9, and 21.7% **Other tumours** Low incidences of certain uncommon neoplasms also occurred in exposed mice and were considered to be probably related to treatment. These included preputial gland carcinomas (in 5/50 males at 200 ppm, $p < 0.001$) and renal tubule adenomas in both sexes (in 1/50 males at 6.25, 3/48 at 62.5 ppm, and 1/49 at 200 ppm, and in 2/50 females at 200 ppm, compared with none in controls). Tumours at other sites that "may be related to exposure" included neurofibrosarcomas or sarcomas of the subcutaneous tissue in females (1/50, 2/50, 3/50, 5/50, 3/50, and 3/80) and Zymbal gland neoplasia (one adenoma in control males, one adenoma and one carcinoma in females at 625 ppm). The investigators were uncertain whether the low incidence of carcinomas of the small intestine in the treated animals (females: 2 at 6.25 ppm, 1 at 625 ppm, males: 1 each at 6.25, 20, and 62.5 ppm, 2 at 200 ppm, compared with none in controls) was exposure related.	

Table 2 (contd).

Protocol	Results	Comments
Mice (males; 50 per group) were exposed to butadiene for 6 h/day, 5 days/week, at concentrations of 200 ppm (442 mg/m³) for 40 weeks (equivalent to a total exposure of 8000 ppm-weeks), 312 ppm (690 mg/m³) for 52 weeks (16 000 ppm-weeks), or 625 ppm (1383 mg/m³) for 13 or 26 weeks (8000 and 16 000 ppm-weeks, respectively). After exposure ceased, mice were kept in control chambers until 103 weeks and evaluated. Histopathological examination of a comprehensive range of tissues was conducted on all mice.	**Lymphohaematopoietic system** The incidence of malignant lymphomas (the majority of which were lymphocytic lymphomas) was markedly increased in both groups exposed to 625 ppm ($p < 0.001$) and occurred as early as 23 weeks in the 625 ppm (26 weeks) group. Incidences: 4/50, 8/50, 22/50, 8/50, and 33/50, or 8, 16, 44, 16, and 66%, in the control, 200 ppm (40 weeks), 625 ppm (13 weeks), 312 ppm (52 weeks), and 625 ppm (26 weeks) groups, respectively. Poly-3 adjusted incidences (adjusted for survival): 9.0, 24.1, 56.1, 35.0, and 87.2% The incidence of histiocytic sarcomas was increased in exposed groups ($p < 0.001$– 0.036). Incidences: 0/50, 5/50, 2/50, 7/50, and 2/50, or 0, 10, 4, 14, and 4% Adjusted incidences: 0, 16.3, 9.4, 30.6, and 20.4% **Heart** The incidence of cardiac haemangiosarcomas was significantly ($p < 0.001$) increased in all groups, but particularly in mice exposed to 200 or 312 ppm. Incidences: 0/50, 15/50, 7/50, 33/50, and 13/50, or 0, 30, 14, 66, and 26% Adjusted incidences: 0, 47.1, 30.9, 85.2, and 74.5% **Lungs** There was a significant ($p < 0.001$) increase in the incidence of pulmonary neoplasms (alveolar/bronchiolar adenoma or carcinoma) in all exposed groups, particularly when the figures were adjusted to take account of mortality. Incidences: 21/50, 36/50, 28/50, 32/50, and 17/50, or 42, 72, 56, 64, and 34% Adjusted incidences: 47.5, 88.6, 89.5, 88.0, and 87.2% **Liver** The incidence of adenomas or carcinomas in the liver was significantly greater in the 200 ppm group ($p = 0.004$) than in the controls and in all exposed groups when adjusted for survival ($p < 0.01$–0.05). Incidences: 21/50, 33/49, 24/49, 24/50, and 13/50, or 42, 67, 49, 48, and 26% Adjusted incidences: 44.6, 82.4, 80.3, 75.9, and 77.3% **Forestomach** There was a significant ($p < 0.001$) increase in the incidence of squamous cell papillomas or carcinomas of the forestomach in mice exposed to 312 or 625 ppm (both 13 and 26 weeks). Incidences: 1/50, 3/50, 7/50, 9/50, and 10/50, or 2, 6, 14, 18, and 20% Adjusted incidences: 2.3, 10.2, 28.7, 39.2, and 60.7% **Harderian gland** The incidence of Harderian gland adenomas or carcinomas was significantly ($p < 0.001$) increased compared with controls in all exposed groups. Incidences: 6/50, 27/50, 23/50, 30/50, and 13/50, or 12, 54, 46, 60, and 26% Adjusted incidences: 13.5, 72.1, 82.0, 88.6, and 76.5% **Other tumours** The incidences of kidney adenomas were 0/50, 4/48, 1/50, 3/49, and 1/50 in the control, 200 ppm (40 weeks), 625 ppm (13 weeks), 312 ppm (52 weeks), and 625 ppm (26 weeks) groups, respectively. The incidence of adenomas or carcinomas of the preputial gland was significantly ($p < 0.001$–0.003) increased in the 312 ppm and 625 ppm (13 or 26 weeks) groups, with incidences of 0/50, 1/50, 5/50, 4/50, and 3/50. Malignant gliomas, which were considered to be exposure related, occurred in two mice exposed to 625 ppm for 13 weeks and one exposed to 625 ppm for 26 weeks. Malignant neuroblastomas were observed in two mice exposed to 625 ppm for 13 weeks. The incidence of adenomas or carcinomas of the Zymbal gland was significantly ($p = 0.009$) increased in mice exposed to 625 ppm for 26 weeks (1/50, 1/50, 0/50, 2/50, and 2/50).	Renal tubule adenomas have only rarely been observed in NTP historical controls (1/571). Malignant gliomas and neuroblastomas of the brain rarely develop spontaneously in this strain of mice, with none having been observed in 574 NTP historical controls.

Table 3: Incidence of neoplastic lesions in critical carcinogenicity bioassays for butadiene in Sprague-Dawley CD rats (Hazleton Laboratories Europe Ltd., 1981a; Owen et al., 1987; Owen & Glaister, 1990).

Protocol	Results	Comments
Rats (110 males and 110 females per group) were exposed to concentrations of 0, 1000, or 8000 ppm (0, 2212, or 17 696 mg/m³) butadiene for 6 h/day, 5 days/week. Ten rats per sex per group were killed at 52 weeks. The study was terminated at 105 weeks in females and 111 weeks in males. A comprehensive range of tissues from rats at the high concentration and control rats and a more limited range from rats at the lower concentration were examined microscopically in animals killed after 52 weeks and at the end of the study.	Survival at study termination was 45, 51, and 32% (males) and 48, 34, and 25% (females) at 0, 1000, and 8000 ppm, respectively (based on interpretation of survival curves in published accounts). **Mammary gland** The incidence of total mammary gland tumours (adenomas or carcinomas) was significantly increased in treated females in both groups ($p < 0.01$; incidences 50/100, 79/100, and 81/100 in the control, 1000, and 8000 ppm groups, respectively). The positive trend was significant ($p < 0.001$). The incidence of multiple mammary gland tumours was also increased in exposed females (8/100, 42/100, and 38/100, or 1.38, 3.70, and 3.33 adenomas per adenoma-bearing rat; latter values from Melnick & Huff, 1992). **Pancreas** The incidence of pancreatic exocrine adenomas was increased at 8000 ppm in males ($p < 0.001$) (incidences 3/100, 1/100, and 10/100); exocrine carcinomas also occurred in one male and one female exposed to 8000 ppm, compared with none in other groups. **Testes** There was a significant ($p < 0.01$) exposure-related increase in the incidence of Leydig cell tumours in the testis (incidences 0/100, 3/100, and 8/100). **Thyroid gland** In females, there were significant exposure-related trends for the occurrence of thyroid follicular cell adenomas or carcinomas (0/100, 4/100, and 11/100; $p < 0.001$) and uterine sarcomas (1/100, 4/100, and 5/100; $p < 0.05$). **Other tumours** The incidence of Zymbal gland carcinomas was significantly increased ($p < 0.01$) at the highest concentration in females (0/100, 0/100, and 4/100); in males, the incidences were 0/100, 1/100, and 1/100.	The authors indicated that the incidence of pancreatic adenomas may be overestimated, due to difficulties in distinguishing between adenomas and hyperplastic foci or nodules in this organ. The authors noted that the incidence of testicular tumours was similar to that observed in historical controls at Hazleton Laboratories (i.e., 0–6%). It was stated that the incidences of both uterine sarcomas and Zymbal gland carcinomas were similar to those reported in untreated Sprague-Dawley rats at the study laboratory and may not have been treatment related. The authors also indicated that additional support for the observed increases in tumour incidences not being associated with exposure was provided by the fact that the majority of the Zymbal gland tumours were present in animals killed within 76–90 weeks, while none was observed at the end of the study.

Table 4: Overview of genotoxicity of butadiene and its metabolites in rodents.

End-point	Mice (strain)	Rats (strain)	Comments	References
BUTADIENE				
Germ cells				
Dominant lethal mutations	+ (CD-1) + ((102/E1 × C3H/E1)F_1)	- (Sprague-Dawley)	results in mice depended upon duration of exposure and timing of exposure relative to mating; rats were exposed to concentrations similar to those that induced effects in mice	Morrissey et al., 1990; Anderson et al., 1993; Adler et al., 1994, 1998; BIBRA International, 1996a, 1996b; Brinkworth et al., 1998
Heritable translocations	+ (C3H/E1)	NT		Adler et al., 1995a, 1998
Other genetic effects on male germ cells (chromosomal aberrations in embryos, DNA damage, sperm head morphology, micronuclei)	+ ((102/E1 × C3H/E1)F_1) + (CD-1) + (B6C3F_1) + (102 × C3H)	NT		Morrissey et al., 1990; Xiao & Tates, 1995; Brinkworth et al., 1998; Pacchierotti et al., 1998a; Tommasi et al., 1998
Somatic cells				
Chromosomal aberrations (bone marrow)	+ (B6C3F_1) + (Swiss)	NT		Irons et al., 1987; Tice et al., 1987; Shelby, 1990; NTP, 1993
Sister chromatid exchanges (bone marrow)	+ (B6C3F_1)	- (Sprague-Dawley)	rats were exposed to much higher concentrations than those that induced effects in mice	Choy et al., 1986; Cunningham et al., 1986; Tice et al., 1987; Arce et al., 1990; Shelby, 1990; NTP, 1993
Micronuclei (bone marrow, blood, spleen)	+ (NMRI) + (B6C3F_1) + (CB6F_1) +((102/E1 × C3H/E1)F_1) + (NIH Swiss)	- (Sprague-Dawley) - (Wistar)	effects in mice were observed at the lowest concentration tested (i.e., 6.25 ppm); male mice appeared to be more sensitive than female mice; rats were exposed to concentrations similar to those that induced effects in mice	Choy et al., 1986; Cunningham et al., 1986; Irons et al., 1986a, 1986b; Tice et al., 1987; Jauhar et al., 1988; Arce et al., 1990; Shelby, 1990; Victorin et al., 1990; NTP, 1993; Przygoda et al., 1993; Adler et al., 1994; Autio et al., 1994; Leavens et al., 1997; Stephanou et al., 1998
hprt- mutations (spleen, thymus)	+ ((102/E1 × C3H/E1)F_1) + (B6C3F_1) - (CD-1)	+ (F344)	mice appeared to be more sensitive than rats	Cochrane & Skopek, 1993, 1994b; Tates et al., 1994, 1998; Meng et al., 1998, 2000
Specific locus mutations (mouse spot test)	+ ((102/E1 × C3H/E1)F_1)	NT		Adler et al., 1994
Transgenic systems (*lacZ*, *lacI*)	+ (CD2F_1 derived) + (B6C3F_1 derived)	NT		Recio et al., 1992, 1993, 1996; Sisk et al., 1994; Recio & Meyer, 1995
Unscheduled DNA synthesis (liver)	- (B6C3F_1)	- (Sprague-Dawley)		Vincent et al., 1986; Arce et al., 1990
DNA–DNA or DNA–protein cross-links (liver)	+/- (B6C3F_1)	- (Sprague-Dawley)		Jelitto et al., 1989; Ristau et al., 1990; Vangala et al., 1993
DNA binding (liver, lung)	+ (B6C3F_1) + (CB6F_1)	+ (Wistar) + (Sprague-Dawley) + (F344)	levels of adducts were slightly higher in mice than in rats	Kreiling et al., 1986; Sorsa et al., 1996b; Koivisto et al., 1997, 1998; Tretyakova et al., 1998a, 1998b

Table 4 (contd).

End-point	Mice (strain)	Rats (strain)	Comments	References
DNA strand breaks and other damage (liver, lung, testes)	+ ($B6C3F_1$) + (NMRI) • (CD-1)	+ (Sprague-Dawley)	results were dependent on analytical method used; there was little quantitative species difference in the degree of strand breakage	Vangala et al., 1993; Walles et al., 1995; Anderson et al., 1997
1,2-EPOXY-3-BUTENE (EB)				
Germ cells				
Dominant lethal mutations	• ((102/E1 × C3H/E1)F_1)	NT		Adler et al., 1997
Other genetic effects on male germ cells (micronuclei)	+ (F_1(102 × C3H)) + (BALB/c)	+ (Lewis) + (Sprague-Dawley)	Lewis rats appeared to be slightly more sensitive than mice	Xiao & Tates, 1995; Lähdetie et al., 1997; Russo et al., 1997
Somatic cells				
Chromosomal aberrations (bone marrow)	+ (C57Bl/6)	NT		Sharief et al., 1986
Sister chromatid exchanges (spleen)	+ (BALB/c)	NT		Stephanou et al., 1997
Micronuclei (spleen, blood, bone marrow)	+ (F_1(102 × C3H)) + (BALB/c) + ((102/E1 × C3H/E1)F_1) + (CD-1)	+ (Lewis) • /+ (Sprague-Dawley)	(F_1(102 × C3H) mice appeared to be more sensitive than Lewis rats; CD-1 mice appeared to be more sensitive than Sprague-Dawley rats	Xiao & Tates, 1995; Adler et al., 1997; Anderson et al., 1997; Lähdetie & Grawé, 1997; Russo et al., 1997; Stephanou et al., 1997
hprt⁻ mutations (spleen)	+ ($B6C3F_1$) + ((102/E1 × C3H/E1)F_1)	• (Lewis) • (F344)		Cochrane & Skopek, 1994b; Tates et al., 1998; Meng et al., 1999
Transgenic systems (*lacI*)	• ($B6C3F_1$ derived)	+ (F344 derived)	rats appeared to be more sensitive than mice	Saranko et al., 1998
DNA strand breaks and other damage (bone marrow, testes)	+ (CD-1)	+/• (Sprague-Dawley)	damage was observed only in bone marrow cells of rats	Anderson et al., 1997
Unscheduled DNA synthesis (testes)	• (CD-1)	NT		Anderson et al., 1997
1,2,3,4-DIEPOXYBUTANE (DEB)				
Germ cells				
Dominant lethal mutations	+ ((102/E1 × C3H/E1)F_1)	NT		Adler et al., 1995b
Other genetic effects on male germ cells (chromosomal aberrations in zygotes, micronuclei)	+ ((C57Bl/Cne × C3H/Cne)F_1) + (F_1(102 × C3H)) + (BALB/c)	+ (Lewis) + (Sprague-Dawley)	Lewis rats appeared to be more sensitive to induction of micronuclei than F_1(102 × C3H) mice	Adler et al., 1995b; Xiao & Tates, 1995; Lähdetie et al., 1997; Russo et al., 1997
Effects on female germ cells (chromosomal aberrations in embryos)	+ ($B6C3F_1$)	NT		Tiveron et al., 1997
Somatic cells				
Chromosomal aberrations (bone marrow)	+ (NMRI)	NT	positive results were also obtained in Chinese hamsters, with NMRI mice being more sensitive than hamsters	Walk et al., 1987
Sister chromatid exchanges (bone marrow, lung, liver)	+ (NMRI) + (Swiss Webster) + (BDF_1)	NT	positive results were also obtained in Chinese hamsters, with NMRI mice being more sensitive than hamsters	Conner et al., 1983; Walk et al., 1987

Table 4 (contd).

End-point	Mice (strain)	Rats (strain)	Comments	References
Micronuclei (spleen, blood, bone marrow)	+ (F_1(102 × C3H))	+ (Lewis)	there was little difference in sensitivity between F_1(102 × C3H) mice and Lewis rats or between CD-1 mice and Sprague-Dawley rats	Adler et al., 1995b; Xiao & Tates, 1995; Anderson et al., 1997; Lähdetie & Grawé, 1997; Russo et al., 1997; Stephanou et al., 1997
	+ (BALB/c)	+ (Sprague-Dawley)		
	+ ((102/E1 × C3H/E1)F_1)			
	+ (CD-1)			
hprt⁻ mutations (spleen)	+ ($B6C3F_1$)	- (Lewis)	F344 rats appeared to be more sensitive than $B6C3F_1$ mice	Cochrane & Skopek, 1994b; Tates et al., 1998; Meng et al., 1999
	- ((102/E1 × C3H/E1)F_1)	+ (F344)		
Transgenic systems (*lacI*)	- ($B6C3F_1$ derived)	- (F344 derived)		Recio et al., 1998
DNA binding	+ (ICR)	NT		Mabon et al., 1996
DNA strand breaks and other damage (bone marrow, testes)	+/- (CD-1)	+/- (Sprague-Dawley)	damage was noted in bone marrow cells only	Anderson et al., 1997
Unscheduled DNA synthesis (testes)	+ (CD-1)	NT		Anderson et al., 1997
1,2-DIHYDROXY-3,4-EPOXYBUTANE (EBdiol)				
Germ cells				
Dominant lethal mutations	- ((102/E1 × C3H/E1)F_1)	NT		Adler et al., 1997
Other genetic effects on male germ cells (micronuclei)	NT	+ (Sprague-Dawley)		Lähdetie et al., 1997
Somatic cells				
Micronuclei (bone marrow)	+ ((102/E1 × C3H/E1)F_1)	+ (Sprague-Dawley)		Adler et al., 1997; Lähdetie & Grawé, 1997

の異常、精子細胞における小核形成、および DNA 傷害(DNA 鎖の切断およびアルカリ易溶出部位)などがある。ラットでのこれらのエンドポイントの検討結果は確認されていない。

ブタジエンは、数種類のマウス系統の体細胞で明らかに一貫して染色体異常、姉妹染色分体交換、多くの試験での小核誘発といった遺伝毒性を示している。小核はブタジエン 6.25 ppm(13.8 mg/m^3)を 13 週間、あるいは 62.5 ppm(138 mg/m^3)を 8 時間という低濃度の暴露によっても観察されている。2、3 の試験しか確認されていないが、このような作用は、ラットではより高濃度に暴露した場合にも観察されていない。しかしながら、*hprt* 座での遺伝子突然変異は、マウスおよびラットの両者でも誘発されている。この場合、マウスの方がラットよりも 4～7 倍も高い変異原活性を示している。変異原活性は 2 種類のトランスジェニックマウス系およびマウススポット試験でも観察されている。DNA との結合は、試験されたマウスとラットの全系統で観察されている。すなわち、ブタジエンに暴露すると、モノエポキシドおよびモノエポキシドジオール代謝物(それぞれ、EB および EB ジオール)とのグアニンとアデニン双方の付加体が観察されている。付加体形成の程度は、一般に両種間で類似しているが、いくつかの試験ではラットよりもマウスの方が 2 倍ほど

高い結果が出ている。同様に、ブタジエンによる DNA 単鎖切断には、マウスおよびラット間でほとんど量的な差はない。DNA-DNA 間および DNA-タンパク間の架橋が、マウスによる 2 件の試験のうちの 1 件で観察されているが、ラットではより高濃度のブタジエン暴露によっても生じなかった。

ブタジエンの代謝産物にも種々の *in vitro* および *in vivo* 試験で、変異原性あるいは染色体異常誘発性が認められている(Table 4 の *in vivo* 試験結果の概要を参照)。EB、DEB および EB ジオールはすべて、細菌や酵母に対して外因性の代謝活性化がなくても突然変異を誘発する(IARC, 1992； NTP, 1993； Thier et al., 1994； Adler et al., 1997)。3 種類のすべての代謝産物では、ヒトの TK6 リンパ芽球様細胞の 2 つの小増殖巣(foci)でも変異原活性が見られているが、活性は DEB がはるかに強い(Cochrane および Skopek, 1993, 1994a)。これに反し、トランスジェニックラットから得られた線維芽細胞の *lacI* 導入遺伝子における突然変異の誘発性は、ジエポキシドよりもモノエポキシドの方がずっと高い(Saranko & Recio, 1998； Saranko et al., 1998)。EB および DEB ともに、哺乳類培養細胞(ヒト細胞を含む)に対して、姉妹染色分体交換、染色体異常および小核を誘発する(IARC,1992； Xi et al., 1997)。ヒトリンパ球では 12 番および X 染色体に異数性を誘発している。このことは、これらの染色体の異数性がリンパ性白血病で通例観察されているという事実から特記に値する(Xi et al., 1997)。DEB を *in vitro* で暴露すると、ラットから分離した精子に対し小核を誘発するが、EB あるいは EB ジオールではそのようなことはない(Sjoeblom & Laehdetie, 1996)。

モノエポキシド、ジエポキシドおよびモノエポキシドジオールの代謝物はすべて、雄のマウスおよびラットの生殖細胞に小核を誘発する。これらの試験のうちの 1 件の試験では、F_1(102 × C3H)マウスよりも、Lewis ラットでより強い作用がみられた。3 種類の代謝産物の相対的な作用の強さに一定のパターンはみられなかった。DEB は、暴露した雄マウスから生じた接合体に染色体異常([C57Bl/Cne × C3H/Cne]F_1)、および優性致死突然変異([102/E1 × C3H/E1]F_1)を誘発している。しかし、EB および EB ジオールは優性致死突然変異を誘発していない。雌の生殖細胞について確認された唯一の研究では、交配前の雌の B6C3F_1 マウスに DEB を暴露した場合、卵巣に毒性を示さないが、胚の染色体異常の発生頻度が上昇した。

EB、DEB および EB ジオールは、数系統のマウスやラットおよびハムスターで、体細胞(骨髄、末梢血、肺臓および脾臓)に対しても遺伝毒性を示し、姉妹染色分体交換、染色体異常、あるいは小核を誘発しているが、その感受性には種間ではっきりした差はほとんど認められない。一般に、ジエポキシドの方がモノエポキシドあるいはモノエポキシドジオールよりも作用が強い。Lewis ラットでは陰性の結果であったが、EB および DEB は、

B6C3F$_1$マウスおよびF344ラットで *hprt* 突然変異出現率を上昇させており、マウスよりもラットの方がより高い感受性を示した。ラットではクリアランスがより緩慢であることと関係があるためであるかもしれない。EBは *lacI* トランスジェニックラットの骨髄に突然変異を誘発するが、*lacI* トランスジェニックマウスでは誘発しない。DEBはいずれの動物種にも *lacI* 突然変異を誘発しない。Meng ら(1999)は、DEBによって誘発される大きな欠失を検出するには、*lacI* 導入遺伝子試験よりも *hprt* 試験の感受性が高いことを示唆している。EBおよびDBEによるDNA損傷(DNA鎖の切断あるいはアルカリ易溶出部位)は、ラットやマウスの骨髄で誘発されるが、DEBの方がEBよりもその作用が弱いという。すなわち、EBに暴露したマウスの半数体精巣細胞にのみ損傷が起きている。明らかにDEBよりもEBの活性が高いのは、DEBの二官能性のアルキル化作用、それに続くDNA修復の惹起、およびアルカリコメットアッセイの架橋形成の測定に対する適応力不足によるためであることが示唆されている(Anderson et al., 1997)。

8.6 生殖毒性

8.6.1 生殖能への影響

ブタジエンの生殖能に及ぼす影響に関する確認されたデータはそれほど多くはない。最高で1300 ppm(2876 mg/m^3)を5日間にわたり、雄(102/E1 × C3H/ E1)F$_1$マウスに暴露したが、無処置の雌との交配の成立率および非受精の中期I卵母細胞の出現率に基づくと、生殖能に影響を及ぼさなかった(Pacchierotti et al., 1998a)。同様に、マウスおよびラットを用いた優性致死試験でも、交配頻度あるいは妊娠率に低下は認められていない(Anderson et al., 1993, 1998 ; BIBRA International, 1996a, 1996b ; Brinkworth et al., 1998)。ラット、モルモット、およびウサギを用いた初期の試験(Carpenter et al., 1944)の資料もあるが、評価するにはあまりにもデータが不足している。

B6C3F$_1$ マウスを用いた準長期および長期試験では、生殖器官がブタジエンによる非腫瘍作用の標的と考えられるが、Sprague-Dawley ラットの場合はそうとは言えない。しかし、ブタジエンによる生殖器官に誘発された腫瘍については、両種の動物で観察されている。1000 ppm(2212 mg/m^3 ; 唯一の試験濃度)を13週にわたって暴露したマウスに、卵巣の萎縮および重量の低下が観察されている(Bevan et al., 1996)。NTPで行われた2年間の試験では、すべての試験濃度(≧6.25 ppm [≧13.8 mg/m^3])で雌に卵巣萎縮の出現率が有意に上昇した。この場合、出現率および病変の重篤度の両者が暴露によって上昇している。卵巣の萎縮は、高濃度(≧200 ppmおよび≧62.5 ppm[≧442 mg/m^{3}および≧138 mg/m^3])を暴露し、9および15ヵ月目に途中で屠殺した場合にも観察されている。萎縮した卵巣では、特徴的に卵母細胞、卵胞あるいは黄体ができた証拠がみられない。≧62.5 ppm およ

び≧200 ppm(≧138 mg/m^{3}および≧442 mg/m^3)の 2 年間の暴露では、卵巣の血管拡張および胚上皮の過形成が報告されている。≧200 ppm(≧442 mg/m^3)では子宮の萎縮も報告されている。≧20 ppm (≧44.2 mg/m^3)で生存率が低下しており、これは卵巣を含む様々な部位での腫瘍病変がおもな原因である(Melnick et al., 1990； NTP, 1993)。

精巣に対する影響は、重量の低下、変性、萎縮などが含まれるが、B6C3F$_1$マウスでは、≧200 ppm(≧442 mg/m^3)で、2 年間暴露、あるいはより高濃度で短期間暴露した場合に観察されている(NTP, 1993； Bevan et al., 1996)。≧130 ppm(≧288 mg/m^3)を 5 日間暴露した(102/E1×C3H/E1)F$_1$マウスでは、暴露後 21 日目に、分化型精原細胞に細胞毒性の影響が報告されている。1300 ppm(2876 mg/m^3)に暴露したマウスでは、伸長精細胞数に低下が観察された(Pacchierotti et al., 1998a)。

生殖器官における非腫瘍性の作用については、雌雄の Sprague-Dawley ラットにブタジエンを 8000 ppm(17696 mg/m^3)まで、2 年間暴露したが、何らの影響も観察されなかった(Hazleton Laboratories Europe Ltd., 1981a； Owen et al., 1987)。

ブタジエンのモノ-およびジエポキシド代謝物はともに、腹腔内注射によって反復暴露した B6C3F$_1$マウスで、卵巣毒性(小卵胞および発育卵胞の枯渇)や卵巣における高分子のアルキル化が誘発されている。これとは対照的に、Sprague-Dawley ラットの卵巣では、マウスで作用を示した用量よりも高い用量のジエポキシドに暴露したラットに限って影響が認められた(Doerr et al., 1996)。4-ビニルシクロヘキセンおよびその類似体数種、ブタジエンモノエポキシドおよびジエポキシド、エポキシブタン、およびイソプレンを用いた構造活性相関の試験で、モノエポキシドのみしか形成しない化合物は卵巣毒性を誘発しないと示唆されたため(Doerr et al., 1995)、これらの作用の誘発には、二官能性のジエポキシドへの変換が必要であると考えられる。雄の B6C3F$_1$マウスでは、DEB の単回腹腔内注射によって種々の精巣細胞集団を減少させ、さらに精細管の上皮に形態学的変化を誘発する(Spano et al., 1996)。

8.6.2 発生毒性

ブタジエンの発生毒性の誘発性については、2、3 の試験しか確認されなかった。妊娠 CD-1 マウスにブタジエンを妊娠 6 から 15 日にわたって 1000 ppm(2212 mg/m^3)まで暴露した後にも、催奇形性の証拠は認められなかったが、200 ppm(442 mg/m^3)以上の濃度で、母体毒性(体重増加の抑制)および胎仔毒性(胎仔重量の低下および骨格異常)がみられ、生物学的重要性は不確かであるが 40 ppm(88 mg/m^3)で、雄の胎仔に軽度の体重低下が認められた(Hackett et al., 1987b； Morrissey et al., 1990)。Sprague-Dawley ラットに妊娠 6

～15 日間にわたりブタジエン 8000 ppm(17696 mg/m^3)を暴露した場合には、頭蓋骨、脊椎、胸骨、長骨および肋骨の“重要な”異常の発生率が上昇している。200 および 1000 ppm(442 および 2212 mg/m^3)では、胎仔成長の抑制に伴って出現すると考えられる異常が観察されている。母体毒性(体重増加の抑制あるいは体重減少)はすべての暴露群で観察された(Hazleton Laboratories Europe Ltd., 1981b, 1982)。しかしながら、Sprague-Dawley ラットでは、1000 ppm(2212 mg/m^3)までのブタジエンを妊娠 6～15 日間にわたって暴露しても発生毒性の証拠は観察されなかったが、母体毒性(体重増加の抑制)は、最高濃度で認められている(Hackett et al., 1987a； Morrissey et al., 1990)。

雄を介した催奇形性は、CD-1 マウスに 12.5 ppm(27.7 mg/m^3)のブタジエンを 10 週間暴露し、非暴露の雌と交配した場合に観察されているが(Anderson et al., 1993)、12.5 および 125 ppm(27.7 および 277 mg/m^3)で追跡試験をした場合には、奇形の発生率の上昇は認められなかった(Brinkworth et al., 1998)。著者らは、この矛盾した結果は、最初の試験では、対照群に異常が認められなかったこと(暴露群の 2.5%と比べて)による統計的有意性の検出方法に由来する可能性のあることを示唆している。しかし追跡試験では、暴露群および対照マウス群ともに低い発生率がみられている。同様に、雄 CD-1 マウスにブタジエン 6250 ppm(13825 mg/m^3)までを 6 時間(Anderson et al., 1993) あるいは 130 ppm(288 mg/m^3)までを 4 週間(BIBRA International, 1996a)暴露させた場合にも、胎仔の異常は有意に増加していない。しかし、後者の試験では、何匹かの雌を異常の検出には早すぎる段階で屠殺してしまった可能性もあるという。雄の Sprague-Dawley ラットに 1250 ppm (2765 mg/m^3)の高濃度ブタジエンを 10 週間暴露したのちに、非暴露の雌と交配した出生仔において、雄を介する催奇形性の証拠は認められなかった(BIBRA International, 1996b)。

8.7 免疫毒性

造血系はブタジエンが誘発する毒性の標的であるが、B6C3F$_1$ マウスに 1250 ppm(2765 mg/m^3)を 24 週にわたって暴露した唯一関連性が認められる試験では、脾臓で細胞充実性やプラーク形成細胞の抑制あるいは組織病理学的変化が生じたが、免疫系機能に対する生物学的に意味のある影響は観察されなかった（Thurmond et al., 1986)。

9. ヒトへの影響

9.1 臨床試験

初期の少数の臨床試験では、きわめて高濃度のブタジエン(＞2000 ppm[＞4400 mg/m^3])に暴露したボランティアの眼あるいは気道に弱い刺激作用が観察されている(Larinov et al., 1934； Carpenter et al., 1944)。しかし、これらの試験は、いずれも本人の自覚的症状のみで評価されたと考えられ、ブタジエンのヒトに対する影響を評価するには不適切である。

9.2 疫学研究

9.2.1 がん

ブタジエンの発がん性について、ブタジエンの製造あるいは使用中に職業的に暴露した作業員のいくつかの集団で調査が行われている。これらの研究の大半が過去のモニタリングデータの不足による限界があるが、スチレンーブタジエンゴムの工場でのブタジエンへの職業暴露が、白血病による超過死亡率に明らかに関連しており、また不十分ながらブタジエンモノマー製造員におけるリンパ肉腫[9]の発生に関連している証拠も示されている。リンパ造血系がんのリスク指標に関する概要を Table 5 に示す。

米国テキサス州の Port Neches ブタジエン生産施設でのブタジエンモノマー製造男性従業員(n = 2795)の大規模コホートに関する最新情報(Divine & Hartman, 1996)によれば、リンパ造血系がんによる死亡率が有意に上昇(標準化死亡比[SMR][10]=147； 95%信頼区間[CI]=106～198)しており、リンパ腫および細網肉腫による死亡数の 9 例に基づいた有意ではない上昇(SMR=191； 95%CI=87～364)に負うところが多い。しかし、雇用期間との関連性はない(SMR の 261、182 および 79 は、それぞれ、5 年未満、5～19 年および 20 年以上の雇用期間の場合であり、それぞれ、6、2 および 1 例に基づいている)。最大の超過死亡率は第二次世界大戦中に雇用された男性で観察されている(観察例[O]=7； SMR=241； 95% CI=97～497)。その時期に最大濃度のブタジエン暴露が起こったと思われるが、データは提供されていない(Divine et al., 1993)。全体のコホートを暴露の質的指標(職歴情報、長期作業員と職種カテゴリーについての話し合いおよび検討、および最近の工場内の衛生調査)に基づいて分類したとき、リンパ肉腫および細網肉腫の SMR は、ブタジエンから“多様な”暴露を受ける作業の従業員(最高暴露群)において最大(SMR=249； 95% CI=100～513)であった。しかし、各亜群における例数は少なく、この亜群の 7 例中

9 リンパ造血系がんについての用語は、それぞれの研究報告の著者らが使用しているものである。

10 この Table で示された SMR は著者らの用いた形式による。すなわち、SMR＝観察数/期待数、あるいは、SMR=観察数/期待数×100

Table 5: Summary of measures of risk for cancers of the lymphohaematopoietic system in populations occupationally exposed to butadiene.[a]

Cohort description	Cohort size	Number of cases	Exposure	Risk measure[b] (95% CI)	Comments	References
Leukaemia						
Styrene-butadiene rubber workers	15649	48 7 14 18 7 5	 0 ppm-years >0–19 ppm-years 20–99 ppm-years 100–199 ppm-years • 200 ppm-years	SMR = 131 (97–174) RR = 1.0 RR = 1.4 (0.4–4.8) RR = 2.3 (0.7–7.9) RR = 2.6 (0.7–10.0) RR = 4.2 (1.0–17.4)	SMR was significant in some subgroups; increasing trend in RRs remained when adjusted for styrene	Delzell et al., 1995
Butadiene production workers	2795 996 1874	13 3 11	 low varied	SMR = 113 (60–193) SMR = 67 (13–195) SMR = 154 (77–275)	no association between qualitative measure of cumulative exposure and leukaemia risk	Divine & Hartman, 1996
Butadiene production workers	364	2		SMR = 123 (15–444)		E.M. Ward et al.,1995, 1996
Lymphosarcoma						
Styrene-butadiene rubber workers	15 649	11		SMR = 80 (40–144)	SMRs were increased for maintenance workers (O = 8; SMR = 192; 95% CI = 83–379) and labourers (O = 3; SMR = 123; 95% CI = 25–359), but not in production or laboratory workers	Delzell et al., 1995
Butadiene production workers	2795	9 0 2 7	 background low varied	SMR = 191 (87–364) SMR = 0 (0–591) SMR = 109 (12–395) SMR = 249 (100–513)	no association with duration of employment, based on only two and one cases in the two higher categories	Divine & Hartman, 1996
Butadiene production workers	364	4 1 3	 <2 years • 2 years	SMR = 577 (157–1480) SMR = 303 SMR = 827 ($p < 0.05$)	trend with duration of employment when dichotomized at 2 years	E.M. Ward et al., 1995, 1996

[a] SMR = standardized mortality ratio; CI = confidence interval; RR = relative risk; O = observed cases.
[b] SMR = observed/expected × 100.

わずかに 1 例のみが 10 年以上の暴露を受けていた。多様な暴露を受けた群での白血病による死亡率には有意性のない上昇がみられる(SMR=154； CI=77～275； 11 例に基づいているが、そのうちの 10 例は 10 年以下の雇用である)が、全体のコホートとしては、そのような上昇は認められていない(SMR＝113； 95% CI＝60～193)。しかしながら、どのようなタイプのリンパ造血系がんにも累積暴露推定値との関連性は認められていない。

米国ウェストバージニア州の Union Carbide 工場 2 ヵ所で行われたブタジエン生産のため就労したことがある 364 人の従業員の小コホート研究では、リンパ肉腫および細網肉腫による死亡 4 例に基づいて死亡率の有意な上昇が認められた(SMR=5.77； 95% CI=1.57～14.8)。リスクは 2 年間以上就労した従業員の方が 2 年間未満の従業員よりも大きい(SMR はそれぞれ、8.29 と 3.03)が、各カテゴリーにおける例数は非常に少ない。白血病あるいは非白血病による死亡率には有意な上昇は認められていない(観察数／期待数=2/1.62)。しかしながら、このコホートについては、個人の暴露に関するモニタリングデ

ータは入手できなかった(E.M. Ward et al., 1995, 1996)。モノマー生産従業員についてのその他の唯一の研究では、リンパ造血系のがんによる死亡はみられなかった。しかし、コホートの大きさ(n = 614)および追跡調査期間は、5 倍以下のリンパ造血系がんの超過リスクを検出するのには不十分であった(Cowles et al., 1994)。

ブタジエンおよびスチレンやその他の物質に暴露された北米の合成ゴム製造作業員について、数件の研究がなされている。現在までのもっとも大規模で包括的な研究には、北米の 8 ヵ所のスチレンーブタジエンゴム製造施設で雇用された 15649 名の従業員に関するものがある(Delzell et al., 1995)。ここでとりあげる本研究は、初期の研究のコホート集団とかなり重複しており、以前の研究に取って代わるものと考えられている（(すなわち、本研究のコホート集団中 14869 人は、Meinhardt ら[1982]らによって以前に調査された 2 工場のうちの 1 工場で、あるいは Matanoski ら[1990, 1993]および Santos-Burgoa ら[1992]によって調査された 8 工場のうちの 7 工場で雇用されていた。しかし、雇用期間はさまざまで[Delzell ら(1995)は追跡調査に数年間を要している]、異なる試験対象者基準を用いて選ばれている) [11]。累積暴露とピーク暴露頻度の推定値は、これらの従業員の 97%についての完全職歴、入手可能な記録に基づく工程と工場の条件に関する情報、実地調査、および長期従業員・工場の技術者・管理者との面接調査に基づいて、8 工場のうちの 6 工場の従業員について導出されており、また、1970 年代末以降から実施された調査のモニタリングデータと比較されている。

コホート全体の白血病による死亡率は、48 症例に基づき、統計上有意となる境界線上の上昇であった((SMR=131；95%CI=97～174)。この超過死亡は、10 年以上勤務して採用後 20 年以上経過した従業員に集中していた(観察数 O = 29; SMR = 201； 95% CI = 134～288)。同様に、職種がブタジエン暴露ともっとも関係が深そうな“永久時間給”従業員(時間ベースで支払いをずっと受けた従業員)での白血病による死亡率も有意に上昇しており(O = 45； SMR = 143； 95% CI = 104～191)、ここでもまた超過死亡は、勤務期間と採用後の期間が長い従業員に集中しており、そしてこの亜群では黒人従業員が白人よりも高かった。時間給従業員では、白血病の SMR は勤務期間が長い程増大している。雇用形態別に調べると、白血病による死亡数は、生産に係わる従業員(O = 22； SMR = 159； 95% CI = 100～241)、労務者(O = 16; SMR = 195； 95% CI = 112～317 ; 黒人従業員に集中)、実験室従業員(O = 12； SMR = 462； 95% CI = 238～806)、および他の操作に携わる黒人従業員(O = 3； SMR = 680； 95% CI = 137～1986)で有意に増大している。一方、保守点検従業員では、有意な増大はみられなかった(O = 13； SMR = 107； 95% CI = 57～

11 これら初期の研究のコホートから、後の Delzell ら(1995)の研究に組み込まれなかった人数を確実に把握することは不可能である。Matanoski ら(1990, 1993)のコホートであった小工場のひとつの約 600 人は Delzell ら(1995)には調査されなかった。

184)。(分析の詳細は示されておらず、詳しい情報も提出されていないが、Delzell ら[1995]は報告書の考察の中で、ブタジエン生産区域[スチレン暴露はないと考えられる]の 851 名の従業員に白血病による死亡率は増大しておらず、死亡の観察数と期待数はきわめて低い[それぞれ、1 対 2.1]と報告している。) 同様に、リンパ肉腫に対する SMR は、保守点検従業員(O = 8; SMR = 192; 95% CI = 83～379)および労務者(O = 3; SMR = 123; 95% CI = 25～359)で有意ではない増大であったが、一方、生産に係わる従業員あるいは実験室従業員では死亡率の上昇が認められていない。個々の工場を別個に考えると、全工場ではないが、大半の工場(観察数がゼロで期待数が 1 未満を除いた SMR が 72～780)では、白血病による死亡率は統計的に有意ではない増大を示した。リンパ肉腫の観察数は少なすぎて、個々の工場での死亡率に関する意味のある結論は出せなかった。

白血病による死亡率はブタジエンへの累積暴露とともに増大することが回帰分析によって認められ、暴露カテゴリー0、＞0~19、20~99、100~199、≧200 ppm/年の相対リスク(RR)値はそれぞれ 1.0、2.3、2.6、4.2(白血病が原死因とみなされる例で)となっている。ブタジエンのピーク濃度への累積暴露との関係については限られた証拠しかない。著者らは、スチレンやベンゼンへの暴露の死亡率への影響を検討して、スチレンへの累積暴露の増大に伴うリスクの増大傾向はあまり明確ではなく、また、ベンゼンへの暴露はきわめてまれ(暴露者はごく少数)であって、交絡因子とするにはあまりにも低濃度であるとしている。回帰分析では、ブタジエンの累積暴露と非ホジキンリンパ腫の関連性は認められなかった。

この調査結果に基づいて、Delzell ら(1995)は、スチレンーブタジエン工場での就労と白血病の間には関係があり、白血病のリスク増大はブタジエンあるいはブタジエン・スチレンの組み合わせ(スチレンへの暴露規制後にもブタジエン暴露による関与は残ったが)に対する暴露ともっとも強く関係していると結論している。データが不十分であるため、白血病の特定の型との関連性について確固たる結論を引き出せなかった。

その後の研究で、Delzell ら(1996)は、このコホートのブタジエンへのピーク暴露の性格を明確にする試みを行った。従業員の年平均ピーク暴露数が多くなるに従い白血病の RR(0、＞0～3288、＞3288 に対して、それぞれ 1.0、2.3、3.1)は増大し、ブタジエンへの累積暴露の増大につれて RR(0、＞0～19、20～99、100～199、≧200 ppm/年に対して、それぞれ 1.0、1.1、2.0、2.4、4.6)も増大した。分析は示されていないが、スチレンへの累積暴露に対する調整をしても、暴露反応関係にほとんど変化はない。また、白血病のリスクも、ピーク濃度への “確かな” 暴露があった作業区域（0、＞0～4、＞5 年に対して、RR が 1.0、2.3、2.7)、および SMR の上昇が以前の分析で認められた区域（“高 SMR” 0、＞0～4、＞5 年に対して、RR は 1.0、1.9、3.1）で雇用期間の延長と共に増大している。著者

らは推定ピーク暴露と累積暴露の役割を見分けるのは不可能であることを認めている。

Delzell ら(1995)が調査した工場中の 1 工場の従業員について、過去の就労形態の綿密な調査が行われ、暴露推定値はさらに精緻化された(Macaluso et al., 1997)。多様な従業員の暴露または非暴露の分類ではほとんど変化はないが、多くの職種別群に対するブタジエンの累積暴露の修正推定値は一般に元の値よりも高い(2、3 倍)。最大幅の増加(1 桁)は、1950～1960 年代の非熟練作業についての算定である。(その報告には累積暴露推定値の順序が入れ替わったか否か示されていない(変化はないと推定される； Gerin & Siemiatycki, 1998)。ブタジエンのピーク濃度への推定暴露値あるいはスチレンへの累積暴露値にはほとんど変化はない。これらの修正暴露推定値は、がん死亡率の分析にはまだ組み込まれていない。

Sathiakumar ら(1998)は、最近利用されているリンパ造血系がん(白血病を除く)の用語に基づき、このコホートの死亡率に関して再検討を行っている。コホート全体では、非ホジキン性リンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫あるいは他のリンパ系組織のがんによる死亡には有意な増加は認められず、また、これらの病因による死亡率と暴露期間や就労開始時期の間に関連性もみられなかった。同様に、これらの病因による死亡率と如何なる作業工程の間にも関係はなかった。しかし、非ホジキン性リンパ腫の一部は、白血病に転換する可能性があり、死亡診断書には白血病として記録されるため、非ホジキン性リンパ腫との関連性が不明瞭になる可能性を著者らは記している。

ブタジエンへの暴露と白血病あるいはホジキン病の関連性は、最近独立して行われたスチレンーブタジエンゴム従業員(Delzell ら[1995]によって調査された工場と重複する多くの工場の従業員)のコホートからのリンパ造血系がんの 58 症例のコホート内症例対照研究においても認められており、最近 15～20 年間の作業において得られたモニタリングデータの分析に基づいて暴露が推定されている(Matanoski et al., 1997)。

Irons と Pyatt(1998)は、種々の工程におけるジメチルジチオカーバマート(スチレンーブタジエンゴム工場で重合工程に用いられる“重合停止剤”)への暴露と白血病による死亡率の間の関連性に言及している。しかしながら、その関連性は生物学的に妥当と認められるものの(ジメチルジチオカーバマートはヒトの $CD34^+$ 骨髄細胞でのクローン性反応の強い抑制剤であるから)、調査された工場での本物質の暴露濃度に関する最近の定量化の不足ならびに白血病誘発性に関するデータの不在を考えると、現在のところ、観察された白血病による死亡の増加に本物質がどの程度重要な役割を果たしているかについて結論を引き出すことはできない。

ブタジエンに職業的に暴露した集団に関するその他の疫学的研究も文献で確認されている(McMichael et al., 1974, 1976； Andjelkovich et al., 1976, 1977； Linet et al., 1987； Siemiatycki, 1991； Bond et al., 1992； Downs et al., 1993)。しかしながら、これらの研究には限度があるため(リンパ造血系がんの観察および期待例の数が少ないこと、あるいは、暴露の特性に関するデータが不足していることなど)、ブタジエンの暴露とこれらの種類のがんの関連性を評価するにはほとんど役立っていない。

リンパ造血系がん以外のがんによる死亡率の有意な上昇は、これらの研究では一貫して認められていない。

9.2.2 非腫瘍性

すべての原因による死亡率は、ブタジエンに暴露されたと思われる従業員のおもなコホートのすべてで予測された死亡率と同様であるか、あるいはかなり低い。動脈硬化性あるいは虚血性心疾患あるいは循環器病による死亡率の増大が、一般的には、これらのいくつかのコホートにおける従業員の亜群で認められているが(McMichael et al., 1974, 1976； Matanoski et al., 1990； Delzell et al., 1995)、ブタジエン暴露の関連性については広範に調査されてはいない。

米国テキサス州のブタジエン生産施設の従業員で、平均濃度 10 ppm(22 mg/m^3)(時間加重平均濃度の最高値 143 ppm [316 mg/m^3])のブタジエンに暴露された 438 名と非暴露の 2600 名の間では、疾病率あるいは血液学的パラメータに差は認められなかった(Cowles, 1994)。しかし、Checkoway と Williams (1982)は、低濃度のブタジエン(＜1 ppm[＜2,2 mg/m^3])に暴露した従業員 145 名に比較して、高濃度(最高約 53 ppm[117 mg/m^3]まで)に暴露した 8 人に、骨髄抑制の所見と一致する血液学的パラメータの変化を観察している。

9.2.3 遺伝毒性

ブタジエンの遺伝毒性に関しては、ブタジエン、スチレンーブタジエンゴムあるいはポリブタジエンゴム生産中に暴露した従業員グループについて最近いくつかの調査が行われている。現在までに入手したデータに全く矛盾がないとはいえないが、職業暴露した集団にブタジエンによるなんらかの遺伝的影響の証拠があり、これらの影響を惹起する感受性は、ブタジエンの代謝にかかわる酵素の遺伝的多型が関係し、とくに注目されるのはグルタチオン-*S*-トランスフェラーゼ系であることが示唆されている。ヒトリンパ球による数種類の *in vitro* 試験から、DEB による姉妹染色分体交換および小核の誘発に対する感受性をは、GST θ をコードする *GSTT1* 遺伝子の同型接合性欠損の有無に関係していることが示

された(Kelsey, et al., 1995； Norppa et al., 1995； Wiencke et al., 1995； Landi et al., 1996； Pelin et al., 1996； Vlachodimitropoulos et al., 1997)。その欠損遺伝子型(null genotype)の発生率は、15～30%と報告されている(Nelson et al., 1995； Abdel-Rahman et al., 1996； Bailey et al., 1998)。同様に、EB で誘発される姉妹染色分体交換に対する感受性も、GSTμをコードする *GSTM1* 遺伝子と関係があり(Wiencke & Kelsey, 1993； Uuskula et al., 1995)、また、*GSTM1* 遺伝子欠損者の *GSTT1* 遺伝子とも関係がある可能性がある(Bernardini et al., 1998)。しかしながら、EB ジオールによる姉妹染色分体交換の感受性には、*GSTT1* あるいは *GSTM1* 遺伝子の欠損には係わりなく個体差は認められない(Bermardini et al., 1996)。

ポルトガルおよびチェコ共和国におけるブタジエン生産従業員に関する初期の研究では、対照群と比較して、姉妹染色分体交換、染色体異常あるいは小核の発生頻度に増加は認められていなかった(Sorsa et al., 1994, 1996b)が、チェコの従業員に関する最近の研究では、染色体異常および姉妹染色分体交換で陽性であるという結果が出ている(Tates et al., 1996； Sram et al., 1998)。遺伝子型を考慮に入れると、*GSTT1* 遺伝子を欠損している両工場の暴露した従業員および対照者の双方で、染色体異常の発生頻度は有意に増大している(Sorsa et al., 1996a)。

米国テキサス州のブタジエン生産施設で暴露した従業員に関する 2 件の調査(Legator ら, 1993； Ward ら, 1994； Au ら, 1995)、および、同じ地域でのスチレンーブタジエンゴム作業員に関する予備試験結果(J.B. Ward et al., 1996)では、末梢血リンパ球に *hprt*⁻変異体の発生頻度の増加が観察されている[12]。遺伝子型による解析は未だ入手できないが、*hprt*⁻変異体は、*GSTT1* 遺伝子欠損者でもっとも発生頻度が高いことが認められている。しかし、テキサス州の工場での観察とは対照的に、チェコ共和国でのモノマー工場で類似濃度のブタジエンに暴露した従業員(Tates et al., 1996)、あるいは、中国のポリブタジエンゴム従業員集団(Hayes et al., 1996)では、*hprt*⁻変異体の発生頻度の増大はみられていない(遺伝子型についての情報はない)。これらの調査では、分析法が異なっている(オートラジオグラフ分析対クローン分析)ために、結果が不一致となった可能性もある。またさらに、職業環境、暴露レベル、年齢、喫煙習慣、あるいは他の生活様式要因の違いによる不一致も関係しているかも知れない。現在進行中の研究(遺伝子型判定を含む)によってその結果の違いが説明される可能性はある。

---

[12] J. B. Ward, Jr.,(Division of Environmental Toxicology, Department of Preventive Medicine and Community Health, University of Texas Medical Branch, Galveston, TX)から Health Canada 宛の私信(1997 年 10 月 17 日)

テキサス州のモノマー生産やスチレンーブタジエンゴム施設で暴露した従業員に、ガンマ線照射負荷試験および CAT-Host Cell 再活性化アッセイをおこなったところ、末梢血リンパ球で DNA 修復能が低下していた(Hallberg et al., 1997) [13]。しかし、モノマー生産施設内の空気中濃度の低下後には、暴露と“非暴露”従業員の負荷試験への反応に有意差はなくなった。同様に、スチレンーブタジエンゴム従業員での DNA 修復能に対する影響も、非喫煙者のみを考慮した場合には低下した。暴露した 1 人の従業員の尿中(Peltonen et al., 1993)にアルキル化された DNA が検出された(ブタジエンに暴露したマウスおよびラットの肝臓で検出されたものと同じ付加体；Jelitto　et al., 1989；　Koivisto et al., 1997)が、ブタジエンあるいはその代謝物とヒトの遺伝物質の反応のある程度の証拠となっている。

10.　健康への影響評価

10.1　危険有害性の特定

ブタジエンの代謝は、質的には種の違いを超えて共通しているようにみえるが、活性が高いと予想されるエポキシド代謝物はラットよりもマウスでより多く形成されることを示唆する広範囲にわたるデータがある。同様に、*in vivo* のデータは限られているが、ヒトでは、ブタジエンからモノ-およびジエポキシド代謝物への代謝はマウスよりもずっと少ないようである。しかしながら、職業暴露したヒト集団では、ヘモグロビンとブタジエン代謝物の付加体の形成にばらつきがあるため、ヒトでは、個人によって違いがあるように見受けられる。それは、ブタジエンの代謝に関係する酵素をコードする遺伝子の多型に関係すると考えられる。したがって、ブタジエンの発がん性、遺伝毒性、および非腫瘍性の影響に対する証拠の重み(weight of evidence)は、これらの種間および個体間ばらつきとの関連で考慮される必要がある。

10.1.1　発がん性および遺伝毒性

活性エポキシド代謝物の生成に種差があることを支持するデータは、ブタジエンによる発がん性に対するマウスとラットの感受性の違い(少なくとも 2、3 の系統での観察による)と一致しており、ブタジエンはラットよりもマウスに対する発がん性がはるかに強い。ブタジエンは試験したすべての暴露濃度で、マウスとラットの双方において多臓器発がん物

---

[13]　J. B. Ward, Jr.,(Division of Environmental Toxicology, Department of Preventive Medicine and Community Health, University of Texas Medical Branch, Galveston, TX)から Health Canada 宛の電子書簡(1997 年 11 月 15 日)

質である(Hazleton laboratories Europe Ltd., 1981a； NTP, 1984, 1993； Irons et al., 1989)が、入手したラットの唯一の試験での腫瘍誘発濃度はマウスの誘発濃度よりもはるかに高い(≧6.25 ppm [≧13.8 mg/m^3]に対して、≧1000 ppm [≧2212 mg/m^3])。

ブタジエンによって誘発される遺伝的影響に対する感受性でも、種差が観察されている。ブタジエンは、マウスおよびラットともに体細胞で変異原性を示すが、その強さはマウスの方が高い。その他の遺伝毒性エンドポイント(染色体異常、姉妹染色分体交換、および小核)は、マウスの体細胞に認められるが、ラットではもっと高い濃度で暴露しても認められない。ブタジエンは、色々な試験で、雄マウスの生殖細胞に遺伝毒性を示している。しかし、ラットを用いた 1 件の優性致死試験では陰性結果に終わっている。しかしながら、親化合物による観察とは違い、ブタジエンのエポキシド代謝物（EB、DEB および EB ジオール)によって誘発される遺伝毒性に対する感受性に種差があるという証拠はほとんどない。しかし、系統間で違いがあるといういくつかの所見は存在する。これらのデータは、ブタジエン誘発遺伝毒性の感受性の種差が、活性代謝物の生成に量的な差のあることと関連があることを示唆している。

ブタジエンに暴露した従業員へのブタジエンの遺伝毒性作用の証拠も限られてはいるが存在する。データは完全に一致しているわけではないが、モノマーあるいはスチレンーブタジエンゴム生産工場の従業員の一部の調査では、染色体異常、姉妹染色分体交換、および *hprt*-突然変異の発生頻度の増大や DNA 修復能の低下などが報告されている(Legator et al., 1993； J.B Ward et al., 1994, 1996； Au et al., 1995；Tates et al., 1996； Hallberg et al., 1997； Sram et al., 1998) [14]。結果が一致しないのは、突然変異検出法の違いあるいは暴露レベルの違いによるものであろう。さらに、数件の *in vitro* および 2、3 件の *in vivo* 試験で、ブタジエンおよびその代謝物による遺伝的影響の誘発に対する感受性にグルタチオン-*S*-トランスフェラーゼ酵素の遺伝子型が関与していることが示唆されており、調査した大半の小規模集団の遺伝子型に関する情報の欠如がデータベースの矛盾した所見の解釈を困難にしている。

ブタジエンの発がん性に関してはいくつかの疫学的調査があり、これらは従来の判定基準に基づく因果関係に対する証拠の重み(weight of evidence)を評価するのに役立っている。最新のコホート研究(Delzell et al., 1995)は、現在までに行われた中ではもっとも大規模で、かつもっとも包括的な研究であり、暴露も非常に詳しく特定されており、スチレンーブタジエンゴム工業におけるブタジエンへの暴露と白血病の関連性を認めている(定量

14 J. B. Ward, Jr.,(Division of Environmental Toxicology, Department of Preventive Medicine and Community Health, University of Texas Medical Branch, Galveston, TX)から Health Canada 宛の私信(1997 年 10 月 17 日)および電子書簡(1997 年 11 月 15 日)

化ができる暴露反応関係)。白血病に対する SMR 値は、8 ヵ所の工場従業員からなる全コホートで上昇しており、暴露の可能性がより高い特定の亜群では、この関係は一般にもっと強くなる。さらに、暴露がもっともよく特定されている 6 ヵ所の工場の従業員では、ブタジエンの累積暴露の増大に伴って白血病に対する RR が増大している。作業環境に存在する他の 2 種の物質(スチレンおよびベンゼン)の潜在的役割を考慮しても、白血病とブタジエン暴露の関連性は否定されない。ここれらの工場のひとつでは、さらに精緻な暴露評価をはかったため職種のカテゴリーが増えた(Macaluso et al., 1997)が、これらの変化がカテゴリーの相対的ランク付けおよび暴露従業員を“非暴露”従業員と比較した分析に影響を及ぼすとは考えられない(Gerin & Siemiatycki, 1998)。したがって、これらの結果は Delzell ら(1955)によって認められた関連性とは矛盾しない。

しかしながら、ブタジエンモノマーの生産に関係している従業員の調査では、白血病による死亡率の上昇は認められていない。それらの人々は、スチレンーブタジエンゴム工業に存在する他の物質には同時に暴露していない(EM. Ward et al., 1995, 1996； Divine & Hartman, 1996)。これらの調査のうちのもっとも大規模な調査において、ブタジエンの最高濃度に暴露の可能性がある従業員の亜群でリンパ肉腫および細網肉腫による死亡率の増大の証拠が若干見受けられるが、雇用期間あるいは推定累積暴露(暴露の可能性の質的なランク付けに基づいた)との関連性は認められていない。リンパ肉腫による死亡率は、スチレンーブタジエンゴムのコホートにおける複数の作業工程群で有意ではないものの上昇している(Delzell et al., 1995)が、現在一般的に認められているリンパ造血系がんの用語で分類しても、一貫性のあるパターン(白血病の場合以外は)は存在しない(Sathiakumar et al., 1998)。

同様の過剰死亡率がスチレンーブタジエンゴム作業員の大規模コホート研究において異なる複数の工場で観察され(Delzell et al., 1995)、すなわち内部整合性があることからも、ブタジエン暴露と白血病の関係の整合性の従来からの判断基準は、少なくとも部分的に満たしている。同様の暴露反応関係は、大半は同じコホートを対象としたコホート内症例対照研究において、暴露評価法が異なっているにもかかわらず、認められている(Matanoski et al., 1997)。北米におけるすべてのスチレンーブタジエンゴム従業員の大部分を含む大規模な疫学的コホート研究であることに鑑みて、スチレンーブタジエンゴム従業員に関する他のコホート研究の結果との外的整合性の観察はおおむね不可能である。実際、認められた関連性の整合性のための証拠の重みに格別寄与する追加研究をこの職業集団で想定することは困難である。

疫学的研究において認められた関連性の因果関係に対する一つの判定基準、すなわち、一貫性は、調査された従業員のおもな 2 つのタイプの集団に対する入手可能な調査で、超

過死亡におけるリンパ造血系がんの特定の型に違いがあることを考えると、十分には満たされていなかったかもしれない。実際に、リンパ肉腫および細網肉腫がモノマー生産従業員に増えているが、一方、白血病の増加はスチレンーブタジエンゴム従業員で観察されている。その差は、2 ヵ所の工場での暴露の特性あるいは性質についての入手情報に違いがあることと関係していると考えられるが、このことについては系統的な研究がなされていない。死亡診断書での死因の誤判別の可能性もある(Sathiakumar ら[1998]は、現行の用語を用いて死因を調べると、スチレンーブタジエンゴム従業員の大規模コホートで白血病以外のリンパ造血系がんの型との関連性はないという)。リンパ造血系がんのある型が他の型に転換(たとえば、非ホジキン性リンパ腫から白血病へ)する可能性も知られている(Sathiakumar et al., 1998)。さらに、スチレンーブタジエンゴム従業員の大規模研究から入手できるデータでは、ブタジエンがある特定の型の白血病の発生原因となるか否かを決定することはできない。さらに、スチレンーブタジエンゴムおよびモノマーの生産従業員で認められたこれらの異なる腫瘍は同じ器官系のものであり、そしておそらく同じ多能性幹細胞を等しく共有していることは注目に値する。

ブタジエン暴露と白血病の誘発の関連性は、生物学的にも考えられることである。造血系がげっ歯類でみられるブタジエン誘発影響の標的である(リンパ性リンパ腫［NTP, 1993]、骨髄における細胞遺伝学的影響[Cunningham et al., 1986； Irons et al., 1986a, 1987； Tice et al., 1987； NTP, 1993； Leavens et al., 1997]、幹細胞分化の抑制[Irons et al., 1996］)。*in vitro* でヒトリンパ球をブタジエンのモノエポキシドおよびジエポキシド代謝物に暴露すると、ヒトの白血病に関係があると信じられている異数性が誘発される(Vlachodimitropoulos et al., 1997； Xi et al., 1997)。さらに、ヒトの白血病誘発の重要な標的であると信じられている前駆細胞(CD34+ 細胞)に関連代謝酵素が存在することは、ベンゼン(立証済みのヒト白血病誘発物質)の代謝に関する研究で証明されている(ヒト CD34+細胞に EB を“生理学上適切な濃度”で暴露させた場合、サイトカインで誘発されるクローン反応、すなわち、白血病の発症でしばしば観察される初期の変化に影響を及ぼさなかった； Irons et al., 1996) [15]。その結果、入手できるデータもまた、ヒトでのブタジエン暴露と白血病の関連性に生物学的な妥当性のあることを支持している。しかし、その活性代謝物については確認されていない。

したがって、職業暴露したヒト集団の白血病とブタジエン暴露の関連性に関する入手可能な疫学的な研究は、完全に納得が行くとは言えないまでも、因果関係を判定する従来の基準、すなわち、関連性の強さ(最高暴露群で RR 値は 4.2[5 例による]で、中程度の強さと

15 R.D. Irons(University of Colorado Health Sciences Center, Denver, CO)から Health Canada 宛の私信(1998 年 3 月 30 日)

考えられる)、定量可能な暴露反応関係、時間的な相関性(決定的に重要な Delzell らの調査[1995]は後ろ向きコホート研究である)、生物学的な妥当性、および十分ではないがある程度の整合性など、を満たししている。

しかし、ヒト集団における発がん性の証拠の重みに関する評価は、発がん性、遺伝毒性および種間あるいは種内での代謝やその反応の違いなどに関する広範な裏付けのデータから切り離して考察するべきではない。ブタジエン暴露とがんの発症の関連性は、暴露した従業員における遺伝子損傷に関する限られた証拠、ならびにブタジエンを暴露したすべての実験動物(マウス、ラット、およびハムスター)に発がん性あるいは遺伝毒性を示すという豊富な証拠によって支持されている。マウスでは比較的低濃度(現行の労働衛生の許容濃度と同桁の範囲)で広範囲の腫瘍や遺伝子損傷を惹起した。さらに、ブタジエンの腫瘍誘発能には、代謝において観察された量的な差におそらく関係する動物種による相違があるが、ヒト集団ではブタジエン代謝に複雑な代謝経路を予想させるかなりの個体差が示唆されている。

職業環境における暴露と白血病の因果関係を判定する従来のいくつかの基準を満たす疫学的研究での関連性の観察、ヒト集団での遺伝毒性の限られたデータ、および数種の実験動物で十分に立証された比較的低濃度における発がん性および遺伝毒性のデータは、ブタジエンがヒトに対する発がん性を有する証拠の重みを提供している。

実験動物を用いた *in vivo* 試験の結果、ブタジエンが体細胞や雄の生殖細胞に突然変異を誘発し、遺伝性の染色体損傷を誘発することが示されたが、関連するヒトでのデータは限られている。これらの研究の大半がマウスを用いたものであるが、ラットはこれらの影響に対して感受性が低いように見受けられる。これは代謝の種差と呼応している。しかし、ヒト集団でのブタジエン代謝のかなりの不均一性考えると、ブタジエンはヒトの体細胞および生殖細胞に対して遺伝毒性がある可能性はある。

10.1.2 非腫瘍性

ブタジエンの発がん性や遺伝毒性以外の影響に関して入手しうるデータは限られている。限られたデータによれば、他の非腫瘍性影響の誘発能の種差もやはり、活性代謝物へのブタジエン代謝の相違と一致しているように思われる。しかしながら、ブタジエンは比較的低濃度でマウスにがんや遺伝子損傷を誘発するが、ラットおよびマウスに対する急性毒性は弱い。

マウス(２系統)で、一般毒性(体重増加の抑制および臓器重量の増加)を誘発させるのと同

じか、またはそれよりも低い濃度のブタジエンに短期、準長期、長期暴露すると、大球性貧血を示唆する血液学的影響が確実に観察されている(Irons et al., 1986a, 1986b； NTP, 1993； Bevan et al., 1996)。たとえば、≧62.5 ppm(≧138 mg/m^3)のブタジエンを 9 ヵ月間あるいはそれ以上暴露した NTP のバイオアッセイで、血液学的パラメータの変化が観察されている。ブタジエンはマウスの骨髄に対しても影響(萎縮、細胞密度の減少、再生、および幹細胞発生の変化など)を及ぼしている(Irons et al., 1986a 1986b； Ieiderman et al., 1986； NTP, 1993)。しかし、入手されたデータは免疫系機構への影響を評価するのには不十分である。最近の複数の試験でも、ラットにおける血液および骨髄に対する影響についての報告は見当たらないが(唯一の確認された長期バイオアッセイを含む；Hazleton Laboratories Europe Ltd., 1981a)、データベースはさらに限られている。さらに、ラットにおける血液毒性に関する所見がないことは、やはり代謝の種差を反映している可能性もある。入手可能な疫学的研究はヒトでの血液毒性を評価するにはあまりにも限られているが､ヒトにおけるリンパ造血系がブタジエン誘発白血病の標的であることから、入手データはブタジエンで誘発される毒性の重要な標的が造血系であることを支持している。しかしながら、動物で認められた非腫瘍性の影響が、リンパ造血系がんの発症への前段階、あるいは発症にかかわりがあるかどうかについては明確になっていない。

マウスにおけるブタジエンで誘発される非腫瘍性の影響として、生殖系器官も重要な標的である。暴露持続期間あるいは濃度に依存して重症度および発生率が上昇する卵巣萎縮が NTP(1993)によって行われた長期バイオアッセイでのすべての濃度(≧6.25 ppm［≧13,8 mg/m^3］)で観察されている。全暴露群は、2 年目には卵母細胞、卵胞あるいは黄体の欠落を特徴とする変性によって生殖不能になった。最近行われた当該組織試料に関する再検査は、卵巣で観察された萎縮が老化現象と関係があることを示唆しているが[16]、ブタジエンがこれらの変化をさらに増幅させた可能性はある。しかしながら、これらの病変の発生率は 9 ヵ月という早い時期に増大していることに留意しなければならない(中間屠殺した動物の標本スライドは再検査がなされていないが)。ブタジエンのこれらの病変の原因としての関連性は、これらの病変が観察された初期の NTP(1984)のバイオアッセイや、より高濃度での準長期試験（Bevan et al., 1996）を含む他の試験結果との整合性、明らかな用量依存性の存在、生物学的妥当性など、現在入手できるデータの観点からやはり否定し難い。マウスにモノエポキシドあるいはジエポキシド代謝物を、また、ラットにジエポキシド代謝物を腹腔内に投与した場合に卵胞の枯渇や卵巣の高分子のアルキル化がみられた

16 Davis(National Institute for Environmental Health and Safety, National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC)の Health Canada 宛電子書簡(1998 年 6 月 26 日)

(Doerr et al., 1995)ことから、卵巣に対する毒性は活性エポキシド代謝物の生成を介している可能性はある。

精巣の萎縮は雌のマウスに影響を及ぼす濃度(NTP, 1993)よりも高濃度で暴露した場合だけに現れている。前述したとおり、ジエポキシド代謝物はマウスおよびラットの両種に卵巣毒性を示すが、入手した複数の研究では、ブタジエンは種差による代謝の違いからラットに卵巣あるいは精巣毒性を示さない(Doerr et al., 1995, 1996)。

データが限られているが、マウスあるいはラットで、雌親あるいは雄親に暴露したときにブタジエンには催奇形性があるという決定的な証拠、あるいは母体に毒性を示す濃度以下で著しい胎仔毒性を誘発するという決定的な証拠は得られていない。

入手できる疫学的データは、生殖あるいは発生毒性を評価するのに十分ではない。実際、女性について適切な分析調査はなされてはいない。しかしながら、マウス、ラットおよびヒトにおけるブタジエンの代謝が質的に似ていること、および関与する酵素に対する遺伝的多型の違いが一般集団全体にありそうなことに照らして、さらにブタジエン暴露マウスで卵巣毒性がみられることから、ブタジエンはヒトにおいても生殖毒性を示す可能性が考えられる。しかし、これらの観察された影響の妥当性を明らかにする追加試験が必要なことは明らかである。

その他の全身的あるいは臓器特異的影響についての入手可能なデータは、これらの影響を重大であるとみなすかどうかについて判断するのには不十分である。

10.2　暴露/用量反応の評価および耐容濃度または指針値の設定基準

数種の遺伝毒性を示す発がん物質に適用されているアプローチのように、閾値が存在しないとされている物質のがんを誘発する強さの指標は、環境媒体の指針値の確立に利用できる可能性がある。空気は一般環境におけるブタジエン暴露のおもな経路(入手データでは、他の経路は問題とならない)であるから、発がん性と非発がん性影響に対する暴露反応関係の定量化は吸入暴露に限定される。

動物種からの外挿に関連する不確実性を排除するために、発がん性の強さの定量的指標(腫瘍発生濃度、TC)[17]が入手可能な疫学的データに基づいて作成されている。このことは、

[17]　発がん性の強さは、がん発生率あるいは死亡率の適切なパーセンテージの上昇にかかわる用量あるいは濃度を算出して推定する。実験動物による試験の毒性データに基づく場合は、一般的に観察可能な範囲内あるいは近接する値である 5%上昇が選ばれる(TC_{05} を算

ブタジエンと白血病の関連性に対する証拠の重みは、疫学的研究における因果関係に対する従来の判定基準のうちのいくつかを満たしているという結論に基づいている。しかしながら、従業員の重要コホートに対する暴露推定値の不確実性と、リスクの量的推定値に影響を与えるような交絡ないし修飾因子が認識されている。これらの要因を考慮し、そして比較に資するために、発がん性の強さの定量的指標もラットおよびマウスにおける長期間のバイオアッセイの結果を基に作成されている。ヒトにおけるブタジエンの代謝変換の多分に不均一な特性を考慮すると、マウスでの結果は慎重なものであると当然みなされている。(§ 10.2.1.2 の動物の特異的腫瘍のタイプのヒトへの関連性について参照)

ブタジエンは実験動物で複数部位に腫瘍が発生することに加えて、体細胞および生殖細胞に対しても遺伝毒性を示し、また生殖および血液学的な影響を誘発する。非発がん性影響に対する暴露反応関係の指標として、適切と考えられる場合には、マウスでの長期試験データに基づいてベンチマーク濃度[18]が算出されている。

さまざまな研究者グループによって、ブタジエンの種間における外挿の不確実性を減らすために、生理学に基づく複数のファーマコキネティク(PBPK)モデルが開発されている。しかしながら、現在入手可能ないずれのモデルも、関連コンパートメントへの代謝物の分布を十分には説明していない。この分野に属するおもな研究者達は、ブタジエンの代謝に関係する因子は現在までに開発されているモデルに組み込まれているよりも、もっと多いようだと結論している(Csanády et al., 1996； Sweeney et al., 1997)。さらに、いずれのモデルも、高活性と推定されている代謝物である EB ジオールの形成を含めていない。EB ジオールは EB よりもより多くヘモクロビンに結合することがブタジエン暴露の従業員で観察されているため、ヒトでは重要視されている。ブタジエンによって誘発される毒性影響の標的部位と考えられる骨髄も、コンパートメントとして組み込まれていない。また、いずれの PBPK モデルもヒトで有効と認められていない。これらの理由によって、ここに示されている実験動物での試験に基づく重要なエンドポイントに対する暴露反応関係の定量分析において、代謝の種間変動の定量的な説明に、これらのモデルは利用されていない。

さらに、ブタジエンは比較的代謝が緩慢であることから、長期の吸入暴露の期間中でも

出)。疫学的データに基づいて腫瘍発生／発がん濃度を導出する場合は、観察可能なデータの大半を示す暴露反応曲線内に収まるパーセンテージの上昇、通常５％未満が選ばれる。ブタジエンの場合は、疫学的データ(既述)モデリングを基に算出される発がん性の強さは、白血病による死亡率の 1%上昇(TC_{01})と定義するのが最適と考えられる。

18　腫瘍発生／発がん濃度(TC_{05})と同様に、非腫瘍性作用のベンチマーク濃度は、実験動物のデータに基づいた場合、対照と比較した発生率が 5%上昇する用量あるいは濃度を示す。

定常状態に達している。同濃度および同期間の暴露では、種間で等しい毒性を示すことが予想されるものであり、ヒトと動物間の体重比または体表面積に対する吸入率の違いを説明する種間スケールが必要とは考えられていない。

10.2.1 発がん性

10.2.1.1. 疫学的データ

ブタジエンと白血病の関連性に関する唯一の疫学的調査において、研究集団の暴露データは暴露反応関係の定量分析を行えるように十分に特性が示されている(Delzell et al., 1995)。また、Delzell ら(1995)の研究は、今までに研究された中で最大規模のコホートの研究結果を提示している(8 ヵ所の工場からの被験者を含み、うち 6 ヵ所の結果が暴露反応関係の解析に用いられた)。コホートの定義でかなりの重複があり、他の研究者(Meinhardt et al., 1982； Matanoski et al., 1990, 1993； Santos-Burgoa et al., 1992)が以前報告したこれらの工場における従業員の死亡率の所見を組み込むようにも考慮されている。被験者の暴露評価は、徹底的で、職歴、作業工程や局所的な放出、各工場の職員からの聞き取りなど工場記録の調査に基づいた非常に高度な内容のものであり、暴露反応関係の定量化に適している(産業衛生のモニタリングデータも十分ではないが入手可能で、おもに推定濃度との比較に用いられた)。コホート研究データに基づく推定値との比較のために、原則的には作業員の同じ集団内での症例対照研究の結果に基づいて発がん性の強さも算出された(Matanoski et al., 1997)。しかし、公表された報告から入手可能なデータがあまりにも限られていて、本文書では詳細な解析はできなかった。

適用した方法および腫瘍性作用の強さの推定値の誘導で採られた仮定(TC_{01}、あるいは Delzell ら[1995] による観察に基づく白血病による死亡率の 1%上昇に関与する濃度)の詳述を Appendix4 に示す。複数の数学モデルを適用したが、数値の変動範囲はわずか 3 倍に過ぎず、モデルの選択は TC_{01} の結果にほとんど影響を及ぼさなかった。しかしながら、信頼性のもっとも高い推定 TC_{01} 値(最良適合度のモデルによる TC_{01} 値)は 1.7 mg/m^3 である。Matanoski ら(1997)のデータに基づいて算出された TC_{01} 値はこの値よりもほんのわずかに低かった。

10.2.1.2 実験動物での試験データ

§10.1.1 で述べたように、ブタジエンは複数部位での腫瘍発生率の上昇を $B6C3F_1$ マウス(悪性リンパ腫、組織球肉腫、心臓の血管肉腫のほかに、肝臓、肺臓、Harderian 腺、乳腺、卵巣、前胃、Zymbal 腺、腎臓)および Sprague-Dawley ラット(乳腺、甲状腺、子宮、

Zymbal 腺、膵臓、精巣)に誘発している。既に考察したように、代謝の種差と呼応して、試験を行った系統では、マウスはブタジエンによる発がん作用に対して、ラットよりもはるかに感受性が高かった。入手データ(すなわち、ブタジエンおよびその代謝物は両動物種に活性を示すという遺伝毒性試験の証拠)に基づくと、この感受性の差は、質的であるよりも量的なものであり、ラットに比べると、マウスで生成される活性型と予想される代謝物の量が多いことに関係している。さらに、これら両種間に発生する腫瘍の様相が異なるのは、種々の腫瘍の誘発にエポキシド代謝の役割が異なっていることと関係する可能性がある。すなわち、ジエポキシドはマウスにおける腫瘍の誘発に、EB よりももっと重要である可能性がある(それは、最近の報告で、マウスにブタジエンを暴露した場合、DEB の生成が暴露レベルにつれて増加するが、ラットでは増加しないからである；Thornton-Manning et al., 1998)。一方、ラットでは、モノエポキシドあるいはモノエポキシドジオールがより重要であると考えられる。

げっ歯類で観察されたいくつかのタイプの腫瘍の暴露反応関係をヒトに外挿することの妥当性が疑問視されている。たとえば、Irons ら(1989)は、B6C3F$_1$マウスで誘発された胸腺リンパ腫／白血病が内因性の同種指向性(エコトロピック)レトロウイルスの存在と関係している可能性を想定している。その根拠は、このレトロウイルスをもたない Swiss マウスでは発生率がはるかに低いからである(対照と比較すれば発生率は有意に上昇しているが)。

したがって、造血系はヒトでのブタジエンによるがん誘発の標的ではあるが、ヒトにはこのレトロウイルスが存在せず、B6C3F$_1$ マウスがリンパ腫誘発に対して感受性が非常に高いのはレトロウイルスが存在するためであることから、このエンドポイントに対して観察される暴露反応関係は、比較のために関連情報として示されているものの、ヒトへの定量的な外挿を行うには適切とは考えられない。

ラットでの研究で認められた腫瘍(乳腺、甲状腺、膵臓、子宮、および精巣)およびマウスで誘発された腫瘍の一部(卵巣および乳腺)は、内分泌系に対する影響を介していることも示唆されている。事実、これらの部位の腫瘍は、ホルモンを介する機能の攪乱としばしば関連している。さらに、萎縮、変性および過形成などを含む非腫瘍性影響あるいは前がん状態の影響もブタジエンに準長期的に暴露されたマウスで観察されている。しかしながら、ブタジエンがこれらの部位で腫瘍を誘発する機序は未だ十分に研究されてはいない。すなわち、可能性は認められているものの、これらの腫瘍は暴露閾値が存在する作用機序を介して誘発(ホルモン介在性の誘発など)されるかについては明らかにされていない。さらに、*in vivo* の遺伝毒性試験の結果は、ブタジエンおよびその代謝物が多系統のマウスの生殖器官に遺伝的影響を及ぼすことを示唆している。

これらの考えを基として、以下に示すようながんの発生を基に発がん性の強さの推定値を算出した。すなわち、NTP(1993)で行われた B6C3F$_1$ マウスの長期バイオアッセイで認められた悪性リンパ腫、組織球肉腫、心臓の血管肉腫、肺胞／気管支の腺腫あるいはがん、肝細胞腺腫あるいはがん、前胃の扁平上皮乳頭腫あるいはがん、Harderian 腺の腺腫あるいはがん、卵巣の顆粒膜細胞腫、および乳腺の腺棘細胞腫、がん、あるいは悪性混合腫瘍、Hazleton Laboratories Europe Ltd.(1981a)によって Sprague-Dawley で観察された乳腺腫瘍、膵臓外分泌腺の腺腫、Leydig 細胞の腫瘍、Zymbal 腺のがん、甲状腺胞状細胞腺腫あるいはがん、および子宮肉腫のどである。暴露反応関係の特性については、マウスでの試験(5 段階の狭い間隔の暴露濃度)の方がラットでのバイオアッセイ(わずか 2 段階の広い間隔の暴露濃度で、高濃度の方はおそらく代謝の飽和濃度を超えている)よりもはるかによいことが判っている。(NTP［1993］の B6C3F1 マウスによる“暴露中止”試験では、数ヵ所の部位で腫瘍発生率が上昇しているが、長期間暴露［2 年にわたる多段階暴露］によってマウスの暴露反応の特性に関する良好な情報を提供した 2 年間の試験に基づいた TC_{05} のみが含まれている)。

これらのデータに基づく腫瘍発生作用の強さの推定値(腫瘍発生率の 5%上昇に関与する濃度、TC_{05})の設定に用いられた方法を Appendix 4 に記載した。マウスでの観察に基づく TC_{05} 値は、雄の Harderian 腺腫瘍の 2.3 mg/m^3(下側 95%信頼限界[LCL] = 1.7 mg/m^3)から、雄の悪性リンパ腫の 99 mg/m^3(95%LCL=23 mg/m^3)までの範囲にある。ラットの雌の TC_{05} 算出値は、乳腺腫瘍の 6.7 mg/m^3 (95% LCL = 4.7 mg/m^3)から、Zymbal 腺腫瘍の 4872 mg/m^3 (95% LCL = 766 mg/m^3) までの範囲にある。

ここには示されていないが、NTP のバイオアッセイにおいて 15 ヵ月間までブタジエンに暴露された B6C3F$_1$ マウスでの小核を有する多染性赤血球の発生率のモデリングでは、腫瘍発生作用の推定値の最低値ときわめて近似するベンチマーク濃度(BMC_{05}) となっている。

10.2.2 非腫瘍性

最近、平行四辺形様式による研究方法(parallelogram approach)とデータに基づいて、ヒトにおける遺伝性の遺伝子損傷のリスクを定量的に推定しようとする試みがなされている(Pacchierotti et al., 1998b)。データは、マウスにおける雄を介する遺伝性の転座と骨髄小核、および被暴露従業員のリンパ球の染色体異常である。しかしながら、精巣に有害影響を及ぼす濃度よりもかなり低い濃度のブタジエンを、雌マウスに長期暴露させ一次濾胞の減少による卵巣萎縮(生殖を不可能にする程度まで)が生じたという報告に鑑みて、ブタ

ジエンに対する雌マウス生殖細胞の反応の研究が求められる。これはおそらく遺伝性損傷の定量的推定法の開発のためのもっとも感受性の高いエンドポイントになるであろう。(ブタジエンに暴露した雌マウスの卵巣内のおそらく毒性を有する代謝物の確認も参考になるであろう。) この理由により、遺伝性損傷の暴露反応関係の定量分析はここに示されていない。しかし、雌マウスにおける生殖器官で明らかに高い感受性が認められたことから、卵巣における非腫瘍性影響に対して、ベンチマーク濃度が得られている。この値は、Pacchierotti ら (1998b)によって得られた雄を介する遺伝性損傷に関する値よりも、さらに予防的であると考えられる。(しかし、NTP による試験でマウスに観察された萎縮の誘発におけるブタジエンの相対的な役割は不明であるが、§ 10.1.2 において考察したように、現在入手可能な情報は、このエンドポイントを暴露反応関係の定量化に不適切であるとして退けるのに十分な根拠とはみなされていない。しかしながら、この不確実性については、以下に導出されている BMC_{05} を解釈あるいは適用するに当たって、留意する必要がある。)

卵巣の萎縮は、NTP(1984, 1993)のマウスによる長期のバイオアッセイおよび準長期試験(Bevan et al., 1996)で観察されている。限られたものではあるが、入手データはこの影響の誘発に対してラットは感受性が低いことを示唆している。これはやはり代謝の種間変動に起因するものであろう。したがって、マウスにおいて観察された卵巣の萎縮の原因については、さらなる研究が望ましいが、NTP の 1993 年の試験データは暴露反応関係の特性化(すなわち、BMC_{05} の設定)にもっとも適当であると考えられる。この研究では、卵巣の萎縮の発生率がすべての試験濃度(≧6.25 ppm[≧13.8 mg/m^3])で暴露濃度依存性に有意に上昇し、重症度も暴露濃度とともに増大している。

卵巣の萎縮に対する BMC_{05} の導出について Appendix 4 で詳述している。暴露反応曲線は高い暴露濃度で頭打ちになっているので、最高暴露の 2 群を算出から除いた。すべての影響の程度を考慮に入れた場合、マウスの卵巣萎縮の BMC_{05} は 0.57 mg/m^3(95% LCL=0.44 mg/m^3)であると決められた。中程度のあるいは重度の病変のみを考慮に入れれば、BMC_{05} はほぼ 5 倍になると考えられる。

血液毒性はブタジエンの暴露と関係する重要影響と考えられる。造血系がヒトでのブタジエン誘発がんの標的であるようであるが、この系に及ぼす非腫瘍性の影響についての入手し得るデータは暴露反応関係の定量分析には不適切である。しかしながら、マウスで観察された統計学的に有意な変化は、他の毒性影響を誘発する濃度よりも高い濃度でのみ観察されており、そして血液への影響に対して導出されたベンチマーク濃度は、これらの他の影響に対するベンチマーク濃度よりも高いので、本文書では、血液学的な影響に対する暴露反応関係の定量分析は示していない。

10.3　暴露およびリスクの総合判定例

10.3.1　暴露の総合判定例

ブタジエンへの環境暴露のおもな発生源は大気である。飲料水や食物中の濃度に関して確認されたデータはほとんどないが、その物理的・化学的性質(蒸気圧および分配係数)や環境への放出パターン(主として大気中への排出)ゆえに、これらの媒体へのブタジエンの取込みは大気の場合と比べてほとんど無視できる程度のものと推定される。

一般集団の暴露判定の１例として、入手できるカナダのデータに基づく推定値を示す。カナダ全土で、数ヵ所の農村、郊外および都市の大気中の濃度を測定したものであるが(§6.1.1 を参照)[19]、それによると、一般集団の 95%が平均 1.0 μg/m^3 までの濃度に暴露されている可能性がある。しかしながら、濃度は一般に高度に都会化の進んだ地域でより高いので、推定される“起こりうる最悪のケースの暴露”は、1.3 μg/m^3(95 パーセンタイル値)に至ると予想される。工業の点源の影響を受ける地域では、オンタリオ州の点発生源近くで測定された暴露濃度の 95 パーセンタイル値(MOEE, 1995)に基づくと、暴露は 6.4 μg/m^3 にも達することがある。

個人でも、ガソリンのセルフサービス用のスタンドあるいは駐車ガレージでブタジエンに短時間暴露される場合もあり得る。しかし、これらの摂取は、屋外および屋内の空気中のバックグラウンド濃度からの一般集団の平均１日摂取量よりもはるかに少ない。

入手したカナダのデータによれば、ブタジエンは、屋内の空気の方が屋外の空気よりも多く検出されるが、さまざまな屋内環境でのブタジエンの濃度分布を特徴付けるにはデータが不足している。一般に、喫煙されない区域よりも環境タバコ煙(ETS)によって屋内環境が汚染されている区域での方が、ブタジエンが高頻度に、かつ高濃度で検出されている。環境タバコ煙(ETS)が存在する屋内環境でかなりの割合の時間を過ごす非喫煙者は、屋外空気での平均濃度よりも１桁高いブタジエン濃度に暴露されることもある。喫煙(たとえば、１日 20 本)は、喫煙者によるブタジエンの１日摂取量を増加させるが、その度合いは、環境タバコ煙(ETS)で汚染されている屋内での非喫煙者による１日摂取量よりも 5 倍も多い。喫煙者のブタジエン１日摂取量は、ETS に暴露されていない非喫煙者の１日摂取量よりも 100 倍以上多い。

---

[19]　カナダの National Air Pollution Surveillance program によるブタジエン濃度の未公表データ。T. Dann(River Road Environmentral Technology Centre, Environment Canada, Ottawa, Ontario)から Commercial Chemicals Evaluation Branch, Environment Canada, Hull, Quebec に提供(1997 年 4 月)

10.3.2　リスクの総合判定例

ブタジエンは工業の点発生源およびもっと広範な非点源から大気へ放出される。後者は主として不完全燃焼中にブタジエンが生成されるためである。カナダでのモニタリングデータを用いて導出された推定値に基づくと、一般集団の摂取はおもに大気からであり、他の媒体からの摂取は相対的におそらく無視できる程度のものである。したがって、ヒトの健康のリスク判定の焦点は、一般環境の屋内と屋外空気に暴露されている一般集団、および工業の点発生源付近の空気を介して暴露されている一般集団である。

ブタジエンのように、遺伝物質との直接の相互作用によって腫瘍を誘発させるという説得力のある作用機序を支持するデータが十分存在する化合物では、リスクを判定するために暴露推定値は発がん性の強さの定量的推定値と比較される。

腫瘍発生濃度は疫学的研究と実験動物での研究の両者のデータに基づいて算出されている。重要な疫学的調査(Delzell et al., 1995)では、TC_{01}(すなわち、白血病による死亡率の 1%増大に関与する濃度)が発がん性の強さの適切な指標と考えられている。その理由は、観測可能なデータの大部分がこの範囲内に入るからである。異なる 4 種の数学モデルが考案されているが、最良適合度のモデルによって得られた TC_{01} は 1.7 mg/m^3 であった。

実験動物でのデータに基づいて導出された発がん性の強さの定量的推定値は TC_{05}(腫瘍発生率の 5%上昇に関与する濃度)として算出されている。マウスによる 2 年間のバイオアッセイ(NTP, 1993)に基づくと、TC_{05} は 2.3 mg/m^3(95%LCL=1.7 mg/m^3)～99 mg/m^3 (95% LCL=23 mg/m^3)であった。ラットでのもっと限られた試験(Hazleton Laboratories Europe Ltd., 1981a)に基づいて導出された TC_{05} は、6.7mg/m^3(95%LCL=4.7 mg/m^3)～4872 mg/m^3 (95%LCL=766mg/m^3)であった。

ヒトでの調査に基づいて導出された値は、リスク判定の際の暴露推定値との比較の基準として好ましい。危険有害性の評価および暴露反応関係の解析(§10.4 を参照)の双方に対して、疫学的データを用いることには多くの不確実性を伴うが、動物種間での外挿に伴う不確かさと比べれば、きわめて僅少である。さらに、ヒトの場合発がん性の強さの推定値は、実験動物でのがんのバイオアッセイに基づいた推定値に近い値である。(確かに暴露反応曲線下のデータはもっと疎らであるが、疫学的データを基に算出された TC_{05}[既述の TC_{01} とは反対に]は、げっ歯類の試験から導出された値の範囲内にあることは注目に値する)。

Table 6: Comparison of estimates of carcinogenic potency with exposure levels.

Exposure	Potency (TC_{01} or TC_{05})	Margin between potency and exposure	Equivalent low-dose risk estimate
1.0 µg/m³ (95th percentile for all sites in Canada)	1.7 mg/m³ (TC_{01} for leukaemia in humans)	1700	5.9×10^{-4}
	2.3 mg/m³ (TC_{05} for most sensitive tumour site in mice [Harderian gland])	2300	22×10^{-4}
	1.7 mg/m³ (95% LCL of TC_{05} for most sensitive tumour site in mice)	1700	29×10^{-4}
	6.7 mg/m³ (TC_{05} for most sensitive tumour site in rats [mammary gland])	6700	7.5×10^{-4}
	4.7 mg/m³ (95% LCL of TC_{05} for most sensitive tumour site in rats)	4700	11×10^{-4}
1.3 µg/m³ (95th percentile for reasonable worst-case scenario)	1.7 mg/m³ (TC_{01} for leukaemia in humans)	1300	7.7×10^{-4}
	2.3 mg/m³ (TC_{05} for most sensitive tumour site in mice [Harderian gland])	1800	28×10^{-4}
	1.7 mg/m³ (95% LCL of TC_{05} for most sensitive tumour site in mice)	1300	38×10^{-4}
	6.7 mg/m³ (TC_{05} for most sensitive tumour site in rats [mammary gland])	5200	9.6×10^{-4}
	4.7 mg/m³ (95% LCL of TC_{05} for most sensitive tumour site in rats)	3600	14×10^{-4}
6.4 µg/m³ (95th percentile for area affected by industrial point source)	1.7 mg/m³ (TC_{01} for leukaemia in humans)	270	3.7×10^{-3}
	2.3 mg/m³ (TC_{05} for most sensitive tumour site in mice [Harderian gland])	360	14×10^{-3}
	1.7 mg/m³ (95% LCL of TC_{05} for most sensitive tumour site in mice)	270	19×10^{-3}
	6.7 mg/m³ (TC_{05} for most sensitive tumour site in rats [mammary gland])	1000	5.0×10^{-3}
	4.7 mg/m³ (95% LCL of TC_{05} for most sensitive tumour site in rats)	730	6.8×10^{-3}

既述の暴露の総合判定例(§10.3.1)に基づくと、カナダの人口の 95%が 1.0 µg/m³ 以下の屋外空気中のブタジエン濃度に暴露している。都市地域でより高濃度のブタジエンに恒常的に暴露されている一般集団(すなわち、“起こりうる最悪のシナリオ”)の場合は、濃度分布の 95 パーセンタイルは 1.3 µg/m³ である。工業の点発生源があると確認されたカナダの唯一の地域で、濃度分布の 95 パーセンタイル値は 6.4 µg/m³ である。

発がん性の強さと一般集団(一般環境、および起こりうる最悪のケース)および点発生源近傍の住民の推定暴露濃度の間の安全幅を Table 6 に示す。対応するヒトの低用量リスク推定値も示してある。

複数の非発がん性影響を誘発させるブタジエンの相対的強さの点からみて、これらのエドポイントはリスク判定においても重要である。既述のように、ベンチマーク濃度(BMC_{05})の 0.57 mg/m³ (95%MCL=0.44)は、ブタジエンに 2 年間暴露したマウスにおいて、重症度の軽重を問わない卵巣萎縮(すなわち、雌の生殖毒性)の発生率データ(NTP, 1993)に基づいて導出されている。また、マウスで観察された卵巣萎縮のヒトの場合との関連性について

Table 7: Comparison of estimates of potency for non-cancer effects with exposure levels.

Exposure	Potency (BMC_{05})	Margin between effect level and exposure
1.0 µg/m³ (95th percentile for all sites in Canada)	0.57 mg/m³ (BMC_{05} for ovarian atrophy in mice)	570
	0.44 mg/m³ (95% LCL of BMC_{05} for ovarian atrophy in mice)	440
1.3 µg/m³ (95th percentile for reasonable worst-case scenario)	0.57 mg/m³ (BMC_{05} for ovarian atrophy in mice)	440
	0.44 mg/m³ (95% LCL of BMC_{05} for ovarian atrophy in mice)	340
6.4 µg/m³ (95th percentile for area affected by industrial point source)	0.57 mg/m³ (BMC_{05} for ovarian atrophy in mice)	90
	0.44 mg/m³ (95% LCL of BMC_{05} for ovarian atrophy in mice)	70

は不確かな面があるが(§10.4)、疫学的なデータに基づくがんの場合の TC_{05} 値と同様に、BMC_{05} 値はマウスによる同じ試験での腫瘍発生率に基づく発がん性の強さの推定範囲におけるもっとも低い値よりもわずかに低い。卵巣萎縮の誘発機序は不明である。しかしながら、その作用機序が腫瘍を誘発させる機序(すなわち、遺伝物質との直接相互作用)と関連していると(道理にかなって)想定するならば、ヒトの生殖に影響を与える健康リスクはがんの場合に示されたのと同じ方法で判定してもよいかもしれない。卵巣毒性の場合の BMC_{05} と暴露判定の間の安全幅の推定値を Table 7 に示す。しかし、卵巣萎縮の誘発機序が遺伝物質との直接的な相互作用を必要としなくても、暴露と影響濃度の間の安全幅(すなわち、これに対して許容濃度が通常設定される)はまだ小さい(カナダにおける暴露濃度は、Table 7 に示したように、ベンチマーク濃度の 1/70～1/570 でしかない)ことに留意しなければならない。[訳注：原文は 1/90～1/570 と記載]

10.4　ヒトの健康への危険有害性判定およびリスクの総合判定例における不確実性および信頼の程度

カナダにおいて、自動車の排気からかなりの量のブタジエンが大気中に放出されていることは間違いない。ブタジエンの排気は、触媒式排気ガス浄化装置を装備したよく管理が行き届いている車では、旧式の非装備の車の場合よりも少なく、また、給油や車両操作中の蒸発による放出は、自動車排気ガスにおける放出よりも、大気中のブタジエン濃度への関与が少ないことは、ある程度確かめられている。

カナダでは産業活動によって環境中へブタジエンが多量に放出されないことがある程度確かめられている。それは大気へ排出する大きな点発生源が 1 ヵ所(オンタリオ州 Sarnia)に過ぎないからである。この点源の近辺で 2、3 日にわたって採取した試料で得たブタジエンの測定濃度が、長期間の集団暴露を代表しているかどうかについては若干不確かである。しかし、その試料は点源から 2、3 キロメートル離れた所で採取したものであるから、

一部の住民がその測定濃度に暴露されたであろうことはある程度確かである。農村地域の住民は人口密度が高い地域の住民よりも、暴露する大気中のブタジエン濃度が低いことは確かである。

カナダにおける大気中のブタジエン濃度に関する入手可能なデータは非常に広範囲にわたっている。カナダ国内の数ヵ所の試料採取場所から得られた多くの試料の大部分は検出限界以上の濃度のブタジエンを含んでいる。したがって、大気を介するブタジエンの暴露推定値はかなり正確なものである。

暴露評価のもっとも制約的な面は、屋内空気中のブタジエン濃度についての十分なデータが乏しいことである。ヒトは屋外よりも屋内環境で著しく多くの時間を過ごすから、このことは重要な欠点である。屋内に発生源がなければ、屋内環境におけるブタジエンの濃度は、その地域の大気における濃度に類似していることは疑う余地がない。

ETS があるのが分かっている屋内空気で、高濃度のブタジエンが測定されている。しかしながら、ETS に汚染された屋内空気のブタジエンの濃度に関するデータは非常にまちまちであり、妥当な平均濃度範囲を把握するには不十分である。それにもかかわらず、ETS が存在する屋内環境で自分の時間のかなりの割合を費やしている非喫煙者は、ETS に暴露されていない非喫煙者よりも、より高濃度のブタジエンに暴露されていることは確実である。また、喫煙者は高濃度のブタジエンに暴露されており、非喫煙者と比べて 1 日摂取量は有意に高いことも確実である。

ブタジエンモノマーを製造の際に組み込んでいる消費者製品(たとえば、合成物質)から、検出できるほどの量のブタジエンモノマーは放出されないということはあまり確実ではない。ある種の調理行為がブタジエンの屋内濃度に寄与する可能性もあるが、特定の発生源あるいは調理行為を確認、あるいは調理中にどの程度ブタジエンが放出されるかを確認するためには、データが十分ではない。

食品中のブタジエン濃度に関するデータは少ないが、ブタジエンの物理的・化学的性質およびブタジエンがおもに大気(他の媒体におそらく分配することなくとどまる)に放出されるという事実に基づくと、食品がブタジエンの重要な暴露発生源に相当しないことはかなり確実である。同様に、飲料水中のブタジエン濃度に関するデータベースは限られてはいるが、本化合物の揮発性や放出パターンに基づくと、カナダの一般住民に対する重要な暴露源ではないことはかなり確実である。

ブタジエンと白血病の関連性に対する疫学的証拠の重みが因果関係の判定基準を満たし

ているということについては、いくぶん不確かである。とくに、スチレンーブタジエンゴム従業員にみられた白血病による死亡率の上昇がモノマー従業員のコホートでは観察されていない(他の型のリンパ造血系がんとの関連性については、とくに短期間の従業員に関してはある程度の証拠があるが)ので、一見したところ一貫性の必要性に対処していないようである。このことは、これらの 2 種の生産工業で、ブタジエンと他の物質の双方への暴露の特性に関係している可能性がある。しかしながら、実験動物における発がん性および遺伝毒性の確かな証拠、感受性の種差が代謝の違いにおそらく関連するという情報、およびヒト集団における毒性をおそらく有する代謝物に対する代謝のかなりの個体差のことを考えると、職業暴露した集団における遺伝毒性の限られた証拠と合わせて、ブタジエンはヒトで発がん性があることはきわめて確かである。体細胞および生殖細胞の *in vitro* および *in vivo* におけるブタジエンおよびその代謝物の遺伝毒性に関する広汎なデータベースによれば、ブタジエンが遺伝物質との直接的な相互作用を介して腫瘍(およびおそらく他の影響も)を誘発する可能性がきわめて高い。

作業員の重要コホートの暴露評価は、おそらく現在までに公表されたもっとも包括的なものの一つであるが、この研究に基づいて導出されている発がん性の強さの推定値にも不確実性がある。それは主として、暴露の推定値が僅かな過去の実測モニタリングデータに基づいているという事実による[20]。たとえば、ある工場での従業員の暴露を再検討すると、いくつかの職種別群の推定値に 2～3 倍の変化がある(ある職種群では 10 倍の増加がみられる)。さらに、解析における層別変数としてのスチレン暴露の組み込みを除いては、種々の職業暴露間の相互作用の可能性をこのコホートにおける観察に基づく発がん性の強さの導出では、考慮に入れることはできなかった。また、ブタジエンの代謝に関係する数種の酵素類の遺伝的多型が、本物質が誘発する毒性影響の感受性を左右していることも示されている。また、関与する酵素の遺伝子型に関する情報はこの大規模コホートでは入手できず、一般集団での分布に関する僅かな情報しか確認できないので、一般集団のブタジエンに対する遺伝的感受性をこの研究コホートがどの程度まで代表しているかを決めることはできない。

疫学的データに基づく暴露反応関係の定量分析および発がん性の強さの推定値の導出に関して、バリデーション研究で白血病発生率をいずれのモデルも確実に予測できないことが、さらなる不確実性の一因になっている。加えて、モデル化された白血病の症例数が少

20　これらの暴露推定値につきまとう不確実性、および不確実性が発がん性の強さの推定値に及ぼす影響を定量的に明らかにすることは不可能であったが、現在集められつつあるデータから、将来もっと定量的に特性を明らかにできると考えられる。J. Lynch, Consultant (Rumson, N.J.)から Health Canada 宛の私信(1998 年 3 月 20 日)

ないことがモデルの不安定性の一因になっている。しかしながら、4 種類のモデルによる発がん性の強さの推定値の範囲が狭い(1.4～4.3 mg/m^3)という事実は、算出された発がん性の強さの信頼度を増大させている。強さの推定値がすべての白血病症例よりもむしろ、白血病が原死因と考えられる症例のみに基づいており、このことが白血病誘発作用の過少評価に繋がっている事実も、ある程度の不確実性に関係している。

関与する酵素の遺伝的多型に関係するブタジエン代謝のヒト集団における個体差の可能性(ヒト集団全体で)のことを考えると、マウスでの試験に基づく非腫瘍性の影響に対するベンチマーク濃度ばかりでなく、発がん性の推定値もまた、慎重なものであると当然みなされる。しかしながら、暴露反応関係の特性をもっとも明確にできたマウスの試験では死亡率が高いことと、ラットの試験での限界(僅か 2 種の広い間隔の暴露濃度、高濃度での高い死亡率)のために、実験動物での試験に基づいて導出されている発がん性の強さの推定値にはある程度の不確実性がある。さらに、入手可能な PBPK モデルは不適切と考えられるため、ここで設定されている発がん性の強さの推定値は吸入暴露濃度の計量に基づいている。すなわち、代謝における種間の相違についての入手可能な情報は何ら考慮に入れてない。仮に、リスク判定に役立つ暴露と発がん性の強さの間の既述の算出安全幅が、マウスでの腫瘍の TC_{05} の 95%LCL に基づいて導出されれば、それらの値は点推定値に基づいて算出される値とはわずか 1.4～3.3 倍しか異ならない(すなわち同桁内)であろう。また同様に、ラットでの腫瘍の TC_{05} の 95%LCL を用いると、暴露と発がん性の強さの間の安全幅には 1.1～6.4 倍の差をもたらすであろうことは注目に値する。さらに、マウスのリンパ腫に対する発がん性の強さの推定値の使用については、内因性レトロウイルスの存在が関係する固有の感受性のために、その信頼性は低い。しかし、他の部位のがんに対して測定された値の範囲内にも入るから、この腫瘍に対する TC_{05} が制限的ではないことは注目に値する。また、既述の安全幅とリスク指標は各シナリオに対する暴露データの 95 パーセンタイルの比較に基づいているが、中央値(すなわち、50 パーセンタイル)の濃度の使用、および発がん性の点推定値あるいは対応する 95%LCL のいずれかを使用すれば、一般集団で得られる値では 5 倍の相違、また点発生源によって影響を受けている地域の一般集団で得られる値では 10 倍の相違をもたらすことに留意しなければならない。

マウスで観察された卵巣萎縮のヒトとの関連性は、病変の原因におけるブタジエンの対応する役割に関するデータが欠如しているため、不確かである。2 年間のバイオアッセイで観察された影響は、おそらくブタジエンによって悪化させられた老化現象にかかわるものかもしれないが、卵巣萎縮はこれらのマウスでは早くも 9 ヵ月目に検出され、また、他の長期および準長期試験でも、卵巣がブタジエンあるいはそのエポキシド代謝物による毒性影響の標的となっているという証拠がある。この不確実性の結果、卵巣萎縮に基づいて設定された用量反応関係の定量的指標は必ず慎重に解釈しなければならない。さらに、既

述の BMC_{05} は、生物学的な意味が不明な“最低限の”重症度も含めて、すべての程度の萎縮を包括したものに基づいている。もし、中程度あるいは顕な重症度の病変のみを考慮すると、得られる BMC_{05} とそれによる暴露と影響濃度の間の算出安全幅の数値、およびリスク推定値は約 5 倍になるであろう。(すべての程度または中程度か顕著な重症度のみの萎縮に対する BMC_{05} の 95%LCL を使用した場合、リスク指標で 1.5 倍または 3 倍の違いを生むに過ぎないであろう。) しかしながら、マウスにおけるブタジエンとこれらの影響の関連性に対する因果関係の証拠の重み、および他のタイプの影響の場合と比較した用量反応関係の指標の値が比較的低いことに照らして、この分野でのさらなる研究が非常に重要であると思われる。

11. 国際機関によるこれまでの評価

1998 年に召集された国際がん研究機関ワーキング･グループは、1,3-ブタジエンを "*probably carcinogenic to human*"(ヒトに対しておそらく発がん性を示す)(グループ 2A) としているが、それは、ヒトにおける発がん性の証拠は限られているものの、実験動物では 1,3-ブタジエンおよび 1,2:3,4-ジエポキシブタンの発がん性の十分な証拠があることに基づいている(IARC, 1999)。

REFERENCES

Abdel-Rahman SZ, El-Zein RA, Anwar WA, Au WW (1996) A multiplex PCR procedure for polymorphic analysis of *GSTM1* and *GSTT1* genes in population studies. *Cancer letters*, 107:229–233.

Adler I-D, Cao J, Filser JG, Gassner P, Kessler W, Kliesch U, Neuhauser-Klaus A, Nusse M (1994) Mutagenicity of 1,3-butadiene inhalation in somatic and germinal cells of mice. *Mutation research*, 309:307–314.

Adler I-D, Filser JG, Gassner P, Kessler W, Schoneich J, Schriever- Schwemmer G (1995a) Heritable translocations induced by inhalation exposure of male mice to 1,3-butadiene. *Mutation research*, 347:121–127.

Adler I-D, Kliesch U, Tiveron C, Pacchierotti R (1995b) Clastogen icity of diepoxybutane in bone marrow cells and male germ cells in mice. *Mutagenesis*, 10(6):535–541.

Adler I-D, Kliesch U, Nylund L, Peltonen K (1997) *In vitro* and *in vivo* mutagenicity of the butadiene metabolites butadiene diol epoxide, butadiene monoepoxide and diepoxybutane. *Mutagenesis*, 12(5):339–345.

Adler I-D, Filser J, Gonda H, Schriever-Schwemmer G (1998) Dose response study for 1,3-butadiene-induced dominant lethal mutations and heritable translocations in germ cells of male mice. *Mutation research*, 397:85–92.

Albrecht OE, Filser JG, Neumann H-G (1993) Biological monitoring of 1,3-butadiene: species differences in haemoglobin binding in rat and mouse. In: Sorsa M, Peltonen K, Vainio H, Hemminki K, eds. *Butadiene and styrene: Assessment of health hazards.* Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 135–142 (IARC Scientific Publications No. 127).

Altshuller AP, Lonneman WA, Sutterfield FD, Kopezynski SL (1971) Hydrocarbon composition of the atmosphere of the Los Angeles basin 1967. *Environmental science and technology*, 5:1009–1016.

Anderson D, Edwards AJ, Brinkworth MH (1993) Male-mediated F1 effects in mice exposed to 1,3-butadiene. In: Sorsa M, Peltonen K, Vainio H, Hemminki K, eds.

Butadiene and styrene: Assessment of health hazards. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 171–181 (IARC Scientific Publications No. 127).

Anderson D, Dobrzynka MM, Jackson I, Yu T-W, Brinkworth MH (1997) Somatic and germ cell effects in rats and mice after treatment with 1,3-butadiene and its metabolites, 1,2-epoxybutene and 1,2,3,4-diepoxybutane. *Mutation research*, 391:233–242.

Anderson D, Hughes JA, Edwards AJ, Brinkworth MH (1998) A comparison of male-mediated effects in rats and mice exposed to 1,3-butadiene. *Mutation research*, 397:77–84.

Andjelkovich D, Taulbee J, Symons M (1976) Mortality experience of a cohort of rubber workers, 1964–1973. *Journal of occupational medicine*, 18:387–394.

Andjelkovich D, Taulbee J, Symons M, Williams T (1977) Mortality of rubber workers with reference to work experience. *Journal of occupational medicine*, 19:397–405.

Araki A, Noguchi T, Kato F, Matsushima T (1994) Improved method for mutagenicity testing of gaseous compounds by using a gas sampling bag. *Mutation research*, 307:335–344.

Arce GT, Vincent DR, Cunningham MJ, Choy WN, Sarrif AM (1990) *In vitro* and *in vivo* genotoxicity of 1,3-butadiene and metabolites. *Environmental health perspectives*, 86:75–78.

Atkinson R, Aschmann SM, Winer AM, Pitts JN (1984) Kinetics of the gas-phase reactions of NO_3 radicals with a series of dialkenes, cycloalkenes, and monoterpenes at 291 K. *Environmental science and technology*, 18:370–375.

Atkinson R, Arey J, Aschmann SM, Long WD, Tuazon EC, Winer AM (1990) *Lifetimes and fates of toxic air contaminants in California's atmosphere. Final report.* Prepared by Statewide Air Pollution Research Center, University of California, Riverside, CA, for California Air Resources Board, California Environmental Protection Agency, March (Contract No. A732-107).

Au WW, Bechtold WE, Whorton EB Jr, Legator MS (1995) Chromosome aberrations and response to _-ray challenge in lymphocytes of workers exposed to 1,3-butadiene. *Mutation research*, 334:125–130.

Autio K, Renzi L, Catalan J, Albrecht OE, Sorsa M (1994) Induction of micronuclei in peripheral blood and bone marrow erythrocytes of rats and mice exposed to 1,3-butadiene by inhalation. *Mutation research*, 309:315–320.

Bailer AJ, Portier CJ (1988) Effects of treatment-induced mortality and tumor-induced mortality on tests for carcinogenicity in small samples. *Biometrics*, 44:417–431.

Bailey LR, Roodi N, Verrier CS, Yee CJ, Dupont WD, Parl FF (1998) Breast cancer and *CYP1A1*, *GSTM1*, and *GSTT1* poly morphisms: evidence of a lack of association in Caucasians and African Americans. *Cancer research*, 58:65–70.

Barrefors G (1996) Air pollutants in road tunnels. *Science of the total environment*, 189/190:431–435.

Batinka IB (1966) Maximum permissible concentrations of divinyl vapors in the air of work areas. *Gigiena i Sanitariya*, 31:18–22.

Bechtold WE, Strunk MR, Chang I-Y, Ward JB Jr, Henderson RF (1994) Species differences in urinary butadiene metabolites: comparisons of metabolite ratios between mice, rats, and humans. *Toxicology and applied pharmacology*, 127:44–49.

Bechtold WE, Strunk MR, Thornton-Manning JR, Henderson RF (1995) Analysis of butadiene, butadiene monoxide, and butadiene dioxide in blood by gas chromatography/mass spectrometry. *Chemical research in toxicology*, 8:182–187.

Becker KH, Biehl HM, Bruckmann P, Fink EH, Führ F, Klöpffer W, Zellner R, Zetzsch C (1984) *Methods of the ecotoxicological evaluation of chemicals. Photochemical degradation in the gas phase. Vol. 6. OH reaction rate constants and tropospheric lifetimes of selected environmental chemicals. Report 1980–1983.* Kernforschungsanlage Jülich GmbH. Projektträger Umwelt chemikalien.

Bell RW, Chapman RE, Kruschel BD, Spencer MJ, Smith KV, Lusis MA (1991) *The 1990 Toronto personal exposure pilot (PEP) study.* Prepared for Atmospheric Research

and Special Programs Section, Air Resources Branch, Ontario Ministry of the Environment, Toronto, Ontario (ARB-207-90).

Bell RW, Chapman RE, Kruschel BD, Spencer MJ (1993) *Windsor Air Quality Study. Personal exposure survey results.* Toronto, Ontario, Ontario Ministry of Environment and Energy, Science and Technology Branch.

Bernardini S, Pelin K, Peltonen K, Jarventaus H, Hirvonen A, Neagu C, Sorsa M, Norppa H (1996) Induction of sister chromatid exchange by 3,4-epoxybutane-1,2-diol in cultured human lymphocytes of different *GSST1* and *GSTM1* genotype. *Mutation research*, 361:121–127.

Bernardini S, Hirvonen A, Pelin K, Norppa H (1998) Induction of sister chromatid exchange by 1,2-epoxy-3-butene in cultured human lymphocytes: influence of *GSTT1* genotype. *Carcino genesis*, 19(2):377–380.

Bevan C, Stadler JC, Elliott GS, Frame SR, Baldwin JK, Leung H- W, Moran E, Panepinto AS (1996) Subchronic toxicity of 4- vinylcyclohexene in rats and mice by inhalation exposure. *Fundamental and applied toxicology*, 32:1–10.

BIBRA International (1996a) *The detection of dominant lethal mutations and foetal malformations and chromosome damage in the offspring of male mice treated sub-chronically with butadiene by inhalation — second study*. Carshalton, Surrey (Report No. 1542/1).

BIBRA International (1996b) *The detection of dominant lethal mutations and foetal malformations in the offspring of male rats treated sub-chronically with 1,3-butadiene by inhalation.* Carshalton, Surrey (Report No. 1542/2).

Bond GG, Bodner KM, Olsen GW, Cook RR (1992) Mortality among workers engaged in the development or manufacture of styrene- based products — an update. *Scandinavian journal of work, environment and health*, 18:145–154.

Bond JA, Dahl AR, Henderson RF, Dutcher JS, Mauderly JL, Birnbaum LS (1986) Species differences in the disposition of inhaled butadiene. *Toxicology and applied pharmacology*, 84:617– 627.

Boogaard PJ, Bond JA (1996) The role of hydrolysis in the detoxification of 1,2:3,4-diepoxybutane by human, rat and mouse liver and lung *in vitro*. *Toxicology and applied pharmacology*, 141:617–627.

Boogaard PJ, Sumner SC-J, Turner MJ, Bond JA (1996a) Hepatic and pulmonary glutathione conjugation of 1,2:3,4-diepoxybutane in human, rat, and mouse *in vitro*. *Toxicology*, 113:297–299.

Boogaard PJ, Sumner SC-J, Bond JA (1996b) Glutathione conjugation of 1,2:3,4-diepoxybutane in human liver and rat and mouse liver and lung *in vitro*. *Toxicology and applied pharmacology*, 136:307–316.

Brinkworth MH, Anderson D, Hughes JA, Jackson LI, Yu T-W, Hieschlag E (1998) Genetic effects of 1,3-butadiene on the mouse testis. *Mutation research*, 397:67–75.

Brunnemann KD, Dagan MR, Cox JE, Hoffmann D (1989) Determination of benzene, toluene and 1,3-butadiene in cigarette smoke by GC-MSD. *Experimental pathology*, 37:108–113.

Bucher JR, Melnick RL, Hildebrandt PK (1993) Lack of carcino genicity in mice exposed once to high concentrations of 1,3- butadiene. *Journal of the National Cancer Institute*, 85(22):1866– 1867.

Camford Information Services (1995) *CPI product profiles*. Don Mills, Ontario.

CARB (1992) *Technical support document. Proposed identification of 1,3-butadiene as a toxic air contaminant*. California Air Resources Board, Stationary Source Division.

Carpenter CP, Shaffer CB, Weil CS, Smyth HF Jr (1944) Studies on the inhalation of 1:3-butadiene; with a comparison of its narcotic effect with benzol, toluol, and styrene, and a note on the elimination of styrene by the human. *Journal of industrial hygiene and toxicology*, 26:69–78.

CEH-SRI International (1994) *Butadiene*. Chemical Economics Handbook-SRI International (CEH Marketing Research Report).

Checkoway H, Williams TM (1982) A hematology survey of workers at a styrene-butadiene synthetic rubber manufacturing plant. *American Industrial Hygiene Association journal*, 43:164–169.

Choy WN, Vlachos DA, Cunningham MJ, Arce GT, Sarrif AM (1986) Genotoxicity of 1,3-butadiene. Induction of bone marrow micronuclei in B6C3F$_1$ mice and Sprague-Dawley rats *in viv*o. *Environmental mutagenesis*, 8(Suppl. 6):18.

Cochrane JE, Skopek TR (1993) Mutagenicity of 1,3-butadiene and its epoxide metabolites in human TK6 cells and in splenic T cells isolated from exposed B6C3F$_1$ mice. In: Sorsa M, Peltonen K, Vainio H, Hemminki K, eds. *Butadiene and styrene: Assessment of health hazards.* Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 195–204 (IARC Scientific Publications No. 127).

Cochrane JE, Skopek TR (1994a) Mutagenicity of butadiene and its epoxide metabolites: I. Mutagenic potential of 1,2-epoxybutene, 1,2,3,4-diepoxybutane and 3,4-epoxy-1,2-butanediol in cultured human lymphoblasts. *Carcinogenesis*, 15:713–717.

Cochrane JE, Skopek TR (1994b) Mutagenicity of butadiene and its epoxide metabolites: II. Mutational spectra of butadiene, 1,2- epoxybutene and diepoxybutane at the *hprt* locus in splenic T cells from exposed B6C3F$_1$ mice. *Carcinogenesis*, 15:719–723.

Conner MK, Luo JE, Gutierrez de Gotera O (1983) Induction and rapid repair of sister-chromatid exchanges in multiple murine tissues *in vivo* by diepoxybutane. *Mutation research*, 108:251–263.

Conor Pacific Environmental (1998) *A report on multimedia exposures to selected PSL2 substances*. Prepared by Conor Pacific Environmental (formerly Bovar Environmental) and Maxxam Analytics Inc. for Health Canada, Ottawa, Ontario (Project No. 741- 6705; Contract # DSS File No. 025SS.H4078-6-C574).

Cowles SR, Tsai SP, Snyder PJ, Ross CE (1994) Mortality, morbidity, and haematological results from a cohort of long term workers involved in 1,3-butadiene monomer production. *Occupational and environmental medicine*, 51:323–329.

CPPI (1997) *Technical dossier — 1,3-Butadiene*. Ottawa, Ontario, Canadian Petroleum Products Institute.

Crouch CN, Pullinger DH, Gaunt IF (1979) Inhalation toxicity studies with 1,3-butadiene — 2. 3 month toxicity study in rats. *American Industrial Hygiene Association journal*, 40:796–802.

Csanády GA, Guengerich FP, Bond JA (1992) Comparison of the biotransformation of 1,3-butadiene and its metabolite, butadiene monoepoxide, by hepatic and pulmonary tissues from humans, rats, and mice. *Carcinogenesis*, 13:1143–1153.

Csanády GA, Kreuzer PE, Baur C, Filser JG (1996) A physiological toxicokinetic model for 1,3-butadiene in rodents and man: blood concentrations of 1,3-butadiene, its metabolically formed epoxides, and of haemoglobin adducts — relevance of glutathione depletion. *Toxicology*, 113:300–305.

Cunningham MJ, Choy WN, Arce GT, Rickard LB, Vlachos DA, Kinney LA, Sarrif AM (1986) *In vivo* sister chromatid exchange and micronucleus induction studies with 1,3-butadiene in B6C3F$_1$ mice and Sprague-Dawley rats. *Mutagenesis*, 6:449–452.

Darnell KR, Lloyd AC, Winer AM, Pitts JN Jr (1976) Reactivity scale for atmospheric hydrocarbons based on reaction with hydroxyl radical. *Environmental science and technology*, 10:692–696.

Delzell E, Sathiakumar N, Macaluso M, Hovinga M, Larson R, Barone F, Beall C, Cole P, Julian J, Muir DCF (1995) *A follow-up study of synthetic rubber workers*. Prepared for the International Institute of Synthetic Rubber Workers, 2 October 1995.

Delzell E, Macaluso M, Lally C, Cole P (1996) *Mortality study of synthetic rubber workers: additional analyses of data on monomer peaks and employment in certain work areas*. Prepared for the International Institute of Synthetic Rubber Workers, 16 October 1996.

de Meester C, Poncelet F, Roberfroid M, Mercier M (1978) Mutagenicity of butadiene and butadiene monoxide. *Biochemical and biophysical research communications*, 80:298 [cited in de Meester et al., 1980].

de Meester C, Poncelet F, Roberfroid M, Mercier M (1980) The mutagenicity of butadiene towards *Salmonella typhimurium*. *Toxicology letters*, 6:125–130.

Deutschmann S, Laib RJ (1989) Concentration-dependent depletion of non-protein sulfhydryl (NPSH) content in lung, heart and liver tissue of rats and mice after acute inhalation exposure to butadiene. *Toxicology letters*, 45:175–183.

Divine BJ, Hartman CM (1996) Mortality update of butadiene production workers. *Toxicology*, 113:169–181.

Divine BJ, Wendt JK, Hartman CM (1993) Cancer mortality among workers at a butadiene production facility. In: Sorsa M, Peltonen K, Vainio H, Hemminki K, eds. *Butadiene and styrene: Assessment of health hazards.* Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 345–362 (IARC Scientific Publications No. 127).

Doerr JK, Hooser SB, Smith BJ, Sipes IG (1995) Ovarian toxicity of 4-vinylcyclohexene and related olefins in B6C3F$_1$ mice: role of diepoxides. *Chemical research in toxicology*, 8:963–969.

Doerr JK, Hollis EA, Sipes IG (1996) Species difference in the ovarian toxicity of 1,3-butadiene epoxides in B6C3F$_1$ mice and Sprague-Dawley rats. *Toxicology*, 113:128–136.

Downs T, Pier S, Crane M, Yim K, Kim K (1993) Cause-specific mortality in a cohort of 1000 ABS workers. In: *International Symposium on Health Hazards of Butadiene and Styrene — Abstracts.* 18–21 April 1993, Espoo, Finland, p. 72.

Duescher RJ, Elfarra AA (1992) 1,3-Butadiene oxidation by human myeloperoxidase. Role of chloride ion in catalysis of divergent pathways. *Journal of biological chemistry*, 267(28):19 859–19 865.

Duescher RJ, Elfarra AA (1994) Human liver microsomes are efficient catalysts of 1,3-butadiene oxidation: evidence for major roles by cytochromes P450 2A6 and 2E1. *Archives of biochemistry and biophysics*, 311(2):342–349.

Duffy BL, Nelson PF (1996) Non-methane exhaust composition in the Sydney Harbour tunnel: a focus on benzene and 1,3-butadiene. *Atmospheric environment*, 30(15):2759–2768.

Eisenreich SJ, Looney BB, Thornton JD (1981) Airborne organic contaminants in the Great Lakes ecosystem. *Environmental science and technology*, 15:30–38.

Elfarra AA, Krause RJ, Selzer RR (1996) Biochemistry of 1,3- butadiene metabolism and its relevance to 1,3-butadiene-induced carcinogenicity. *Toxicology*, 113:23–30.

Environment Canada (1994) *Underground garage air quality assessment program*. Prepared by L. Graham, D. Rosenblatt, and P. Barton, Technology Development Directorate, Environment Canada, for S. Lamy, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario (MSED Report No. 94-29).

Environment Canada (1996a) *Summary report — 1994.* Hull, Quebec, Environment Canada, Pollution Data Branch, National Pollutant Release Inventory (NPRI).

Environment Canada (1996b) *National Analysis of Trends in Emergencies System (NATES) database*. Hull, Quebec, Environment Canada, Environmental Emergencies Branch.

Environment Canada (1997) *Summary report — 1995.* Hull, Quebec, Environment Canada, Pollution Data Branch, National Pollutant Release Inventory (NPRI).

Environment Canada (1998) *Priority Substances List supporting document (environmental assessment) — 1,3-butadiene.* Hull, Quebec, Environment Canada, Commercial Chemicals Evaluation Branch.

Epicure (1993) *Epicure: Risk regression and data analysis software.* Seattle, WA, HiroSoft International Corporation.

European Chemicals Bureau (2001) *European Union risk assessment: 1,3-Butadiene*. Prepared by Institute for Health and Consumer Protection, European Chemicals Bureau. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities (to be published).

Gerin M, Siemiatycki J (1998) *An evaluation of the exposure assessment methods developed at the University of Alabama for the study of cancer among synthetic rubber workers*. Prepared for Priority Substances Program, Health Canada, Ottawa, Ontario.

Government of Canada (2000) *Canadian Environmental Protection Act, 1999. Priority Substances List Assessment Report. 1,3- Butadiene.* Ottawa, Ontario, Environment Canada and Health Canada.

Hackett PL, Sikov MR, Mast TJ, Brown MG, Buschbom RL, Clark ML, Decker JR, Evanoff JJ, Rommereim RL, Rowe SE, Westerberg RB (1987a) *Inhalation developmental toxicology studies of 1,3- butadiene in the rat*. Richland, WA, Pacific Northwest Laboratory (Report No. PNL-6414/UC-48) [cited in Morrissey et al., 1990].

Hackett PL, Sikov MR, Mast TJ, Brown MG, Buschbom RL, Clark ML, Decker JR, Evanoff JJ, Rommereim RL, Rowe SE, Westerberg RB (1987b) *Inhalation developmental toxicology studies: teratology study of 1,3-butadiene in mice.* Richland, WA, Pacific Northwest Laboratory (Report No. PNL-6412/UC-48) [cited in Morrissey et al., 1990].

Hallberg LM, Bechtold WE, Grady J, Legator MS, Au WW (1997) Abnormal DNA repair activities in lymphocytes of workers exposed to 1,3-butadiene. *Mutation research*, 383:213–221.

Hamilton-Wentworth (1997) *Human health risk assessment for priority air pollutants*. Regional Municipality of Hamilton-Wentworth, Ontario, Hamilton-Wentworth Air Quality Initiative, December.

Hayes RB, Xi L, Bechtold WE, Rothman N, Yao M, Henderson R, Zhang L, Smith MT, Zhang D, Wiemels J, Dosemeci M, Yin S, O'Neill JP (1996) *hprt* mutation frequency among workers exposed to 1,3-butadiene in China. *Toxicology*, 113:100–105.

Hazleton Laboratories Europe Ltd. (1981a) *The toxicity and carcinogenicity of butadiene gas administered to rats by inhalation for approximately 24 months. Final report.* Prepared by P.E. Owen. Harrogate (Report No. 2653-522/2).

Hazleton Laboratories Europe Ltd. (1981b) *1,3-Butadiene: Inhalation teratogenicity study in the rat. Final report*. Prepared by L.F.H. Irvine. Harrogate (Report No. 2788-522/3).

Hazleton Laboratories Europe Ltd. (1982) *1,3-Butadiene: Inhalation teratogenicity study in the rat. Addendum to final report*. Prepared by L.F.H. Irvine. Harrogate (Report No. 2788-522/3).

Henderson RF, Bechtold WE, Sabourin PJ, Maples KR, Dahl AR (1993) Species differences in the metabolism of 1,3-butadiene *in viv*o. In: Sorsa M, Peltonen K, Vainio H, Hemminki K, eds. *Butadiene and styrene: Assessment of health hazards.* Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 57–64 (IARC Scientific Publications No. 127).

Henderson RF, Thornton-Manning JR, Bechtold WE, Dahl AR (1996) Metabolism of 1,3-butadiene: species differences. *Toxicology*, 113:17–22.

Himmelstein MW, Turner MJ, Asgharian B, Bond JA (1994) Comparison of blood concentrations of 1,3-butadiene and butadiene epoxides in mice and rats exposed to 1,3-butadiene by inhalation. *Carcinogenesis*, 15(8):1479–1486.

Himmelstein MW, Asgharian B, Bond JA (1995) High concentrations of butadiene epoxides in livers and lungs of mice compared to rats exposed to 1,3-butadiene. *Toxicology and applied pharmacology*, 132:281–288.

Himmelstein MW, Acquavella JF, Recio L, Medinsky MA, Bond JA (1997) Toxicology and epidemiology of 1,3-butadiene. *Critical reviews in toxicology*, 27(1):1–108.

Howard PH, Boethling RS, Jarvis WF, Meylan WM, Michalenko EM (1991) *Handbook of environmental degradation rates*. Chelsea, MI, Lewis Publishers Inc.

Howe RB (1995a) *THC: A computer program to compute a reference dose from continuous animal toxicity data using the benchmark dose method*. Ruston, LA, ICF Kaiser Engineers, Inc.

Howe RB (1995b) *THRESH: A computer program to compute a reference dose from quantal animal toxicity data using the benchmark dose method*. Ruston, LA, ICF Kaiser Engineers, Inc.

Howe RB, Crump KS (1982) *Global82: A computer program to extrapolate quantal animal toxicity data to low doses*. Ruston, LA, Science Research Systems.

HSE (1992) *Methods for the determination of hazardous substances (MDHS) 53 — Pumped, molecular sieve*. United Kingdom Health and Safety Executive. London, Her Majesty's Stationery Office [cited in IARC, 1999].

IARC (1992) *Occupational exposures to mists and vapours from strong inorganic acids; and other industrial chemicals*. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 54).

IARC (1999) *Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide (Part one)*. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 71).

IPCS (1993) *International Chemical Safety Card — 1,3-Butadiene.* Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (ICSC 0017).

Irons RD, Pyatt DW (1998) Dithiocarbamates as potential con founders in butadiene epidemiology. *Carcinogenesis*, 49(4):539– 542.

Irons RD, Smith CN, Stillman WS, Shah RS, Steinhagen WH, Leiderman LJ (1986a) Macrocytic-megaloblastic anemia in male B6C3F_1 mice following chronic exposure to 1,3-butadiene. *Toxicology and applied pharmacology*, 83:95–100.

Irons RD, Smith CN, Stillman WS, Shah RS, Steinhagen WH, Leiderman LJ (1986b) Macrocytic-megaloblastic anemia in male NIH Swiss mice following repeated exposure to 1,3-butadiene. *Toxicology and applied pharmacology*, 85:450–455.

Irons RD, Oshimura M, Barrett JC (1987) Chromosome aberrations in mouse bone marrow cells following *in vivo* exposure to 1,3- butadiene. *Carcinogenesis*, 8:1711–1714.

Irons RD, Cathro HP, Stillman WS, Steinhagen WH, Shah RS (1989) Susceptibility to 1,3-butadiene-induced leukemogenesis correlates with endogenous ecotropic retroviral background in the mouse. *Toxicology and applied pharmacology*, 101:170–176.

Irons RD, Le AT, Som DB, Stillman WS (1995) 2'3'-Dideoxycytidine- induced thymic lymphoma correlates with species-specific suppression of a subpopulation of primitive hematopoietic progenitor cells in mouse but not rat or human bone marrow. *Journal of clinical investigation*, 95:2777–2782.

Irons RD, Colagiovanni DB, Stillman WS (1996) Murine thymic lymphoma is associated with a species-specific hematopoietic progenitor cell subpopulation. *Toxicology*, 113:59–67.

Jauhar PP, Henika PR, MacGregor JT, Wehr CM, Shelby MD, Murphy SA, Margolin BH (1988) 1,3-Butadiene: induction of micronucleated erythrocytes in the peripheral blood of B6C3F$_1$ mice exposed by inhalation for 13 weeks. *Mutation research*, 209:171–176.

Jelitto B, Vangala RR, Laib RJ (1989) Species differences in DNA damage by butadiene: Role of diepoxybutane. *Archives of toxicol ogy supplement*, 13:246–249.

Kelsey KT, Wiencke JK, Ward J, Bechtold W, Fajen J (1995) Sister- chromatid exchanges, glutathione *S*-transferase _ deletion and cytogenetic sensitivity to diepoxybutane in lymphocytes from butadiene monomer production workers. *Mutation research*, 335:267–273.

Kenaga EE (1980) Predicted bioconcentration factors and soil sorption coefficients of pesticides and other chemicals. *Ecotoxi cology and environmental safety*, 4:26–38.

Klöpffer W, Haag F, Kohl E-G, Frank R (1988) Testing of the abiotic degradation of chemicals in the atmosphere: The smog chamber approach. *Toxicology and environmental safety*, 15:298–319.

Koivisto P, Sorsa M, Pacchierotti F, Peltonen K (1997) ^{32}P- postlabelling/HPLC assay reveals an enantioselective adduct formation in N7 guanine residues *in vivo* after 1,3-butadiene inhalation exposure. *Carcinogenesis*, 18(2):439–443.

Koivisto P, Adler I-D, Pacchierotti F, Peltonen K (1998) DNA adducts in mouse testes and lung after inhalation exposure to 1,3- butadiene. *Mutation research*, 397:3–10.

Krause RJ, Elfarra AA (1997) Oxidation of butadiene monoxide to *meso*- and (Å)-diepoxybutane by cDNA-expressed human cytochrome P450s and by mouse, rat, and human liver microsomes: evidence for preferential hydration of *meso*-diepoxybutane in rat and human liver microsomes. *Archives of biochemistry and biophysics*, 337(2):176–184.

Krause RJ, Sharer JE, Elfarra AA (1997) Epoxide hydrolase- dependent metabolism of butadiene monoxide to 3-butene-1,2-diol in mouse, rat, and human liver. *Drug metabolism and disposition*, 25(8):1013–1015.

Kreiling R, Laib RJ, Bolt HM (1986) Alkylation of nuclear proteins and DNA after exposure of rats and mice to [1,4-^{14}C]1,3-butadiene. *Toxicology letters*, 30:131–136.

Kreuzer PE, Kessler W, Welter HF, Baur C, Filser JG (1991) Enzyme specific kinetics of 1,2-epoxybutene-3 in microsomes and cytosol from livers of mouse, rat, and man. *Archives of toxicology*, 65:59–67.

Labstat, Inc. (1995) *An assessment of the chemical toxicity of the smoke from Canadian cigarettes: Method development and analytical results for ammonia, pyridine, 1-3 butadienne* [sic] *and vinyl chloride. Final report.* 30 November 1995. Determined under contract with Health Canada (H1021-4-9127/02-SS).

Lähdetie J, Grawé J (1997) Flow cytometric analysis of micro nucleus induction in rat bone marrow polychromatic erythrocytes by 1,2:3,4-diepoxybutane, 3,4-epoxy-1-butene, and 1,2-epoxybutane- 3,4-diol. *Cytometry*, 28:228–235.

Lähdetie J, Peltonen K, Sjoblöm T (1997) Germ cell mutagenicity of three metabolites of 1,3-butadiene in the rat: induction of spermatid micronuclei by butadiene mono-, di-, and diolepoxides *in viv*o. *Environmental and molecular mutagenesis*, 29:230–239.

Landi S, Ponzanelli I, Hirvonen A, Norppa H, Barale R (1996) Repeated analysis of sister chromatid exchange induction by diepoxybutane in cultured human lymphocytes: effect of glutathione *S*-transferase T1 and M1 genotype. *Mutation research*, 351:79–85.

Larionov LT, Shtessel TA, Nuselman EN (1934) Concerning the effect of butadiene, pseudobutylene and isoprene. *Kazanskij Meditsinskij Zhurnal*, 5:440–445.

Leavens TL, Farris GM, James RA, Shah R, Wong VA, Marshall MW, Bond JA (1997) Genotoxicity and cytotoxicity in male B6C3F$_1$ mice following exposure to mixtures of 1,3-butadiene and styrene. *Environmental and molecular mutagenesis*, 29:335–345.

Legator MS, Au WW, Ammenheuser M, Ward JB Jr (1993) Elevated somatic cell mutant frequencies and altered DNA repair responses in nonsmoking workers exposed to 1,3-butadiene. In: Sorsa M, Peltonen K, Vainio H, Hemminki K, eds. *Butadiene and styrene: Assessment of health hazards.* Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 253–263 (IARC Scientific Publications No. 127).

Leiderman LJ, Stillman WS, Shah RS, Steinhagen WH, Irons RD (1986) Altered hematopoietic stem cell development in male B6C3F$_1$ mice following exposure to 1,3-butadiene. *Experimental and molecular pathology*, 44:50–56.

Ligocki MP, Fieber JL, Ball JC, Pezda SA, Heuss JM, Paul RT, Wimette HJ (1994) *Sources, projected emission trends and exposure issues for 1,3-butadiene*. Presentation at the 87th Annual Meeting and Exhibition of the Air and Waste Management Association, Cincinnati, OH, June.

Linet MS, Stewart W, Van Natta ML, McCaffrey LD, Szklo M (1987) Comparison of methods for determining occupational exposure in a case–control interview study of chronic lymphocytic leukemia. *Journal of occupational medicine*, 29(2):136–141.

Lyman WJ, Reehl WF, Rosenblatt DH (1982) *Handbook of chemi cal property estimation methods*. New York, NY, McGraw-Hill Book Co.

Mabon N, Moorthy B, Randerath E, Randerath K (1996) Mono phosphate ^{32}P-postlabeling assay of DNA adducts from 1,2:3,4- diepoxybutane, the most genotoxic metabolite of 1,3-butadiene: *in vitro* methodological studies and *in vivo* dosimetry. *Mutation research*, 371:87–104.

Macaluso M, Delzell E, Sanders M, Larson R (1997) *Historical estimation of exposure to butadiene and styrene among synthetic rubber workers.* Prepared for the International Institute of Synthetic Rubber Workers, 22 August 1997.

Mackay D (1991) *Multimedia environmental models: the fugacity approach*. Chelsea, MI, Lewis Publishers Inc.

Mackay D, Paterson S (1991) Evaluating the multimedia fate of organic chemicals: a Level III fugacity model. *Environmental science and technology*, 25:427.

Mackay D, Shiu WY, Ma KC (1993) *Illustrated handbook of physical-chemical properties and environmental fate of organic compounds. Vol. III.* Chelsea, MI, Lewis Publishers Inc.

Maniglier-Poulet C, Cheng X, Ruth JA, Ross D (1995) Metabolism of 1,3-butadiene monoxide in mouse and human bone marrow cells. *Chemico-biological interactions*, 97:119–129.

Matanoski GM, Santos-Burgoa C, Schwartz L (1990) Mortality of a cohort or workers in the styrene-butadiene polymer manufacturing industry (1943–1982). *Environmental health perspectives*, 86:107– 117.

Matanoski G, Francis M, Correa-Villaseñor A, Elliott E, Santos- Burgoa C, Schwartz L (1993) Cancer epidemiology among styrene- butadiene rubber workers. In: Sorsa M, Peltonen K, Vainio H, Hemminki K, eds. *Butadiene and styrene: Assessment of health hazards.* Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 363–374 (IARC Scientific Publications No. 127).

Matanoski G, Elliott E, Tao X, Francis M, Correa-Villasenor A, Santos-Burgoa C (1997) Lymphohematopoietic cancers and butadiene and styrene exposure in synthetic rubber manufacture. *Annals of the New York Academy of Science*, 837:157–169.

McKone TE, Daniels JI, Chiao FF, Hsieh DPH (1993) *Intermedia transfer factors of fifteen toxic pollutants released to air basins in California*. Livermore, CA, Lawrence Livermore National Laboratory (UCRL-CR-115620).

McMichael AJ, Spirtas R, Kupper LL (1974) An epidemiologic study of mortality within a cohort of rubber workers, 1964–72. *Journal of occupational medicine*, 16:458–464.

McMichael AJ, Spirtas R, Gamble JF, Tousey PM (1976) Mortality among rubber workers: Relationship to specific jobs. *Journal of occupational medicine*, 18:178–185.

McNeal TP, Breder CV (1987) Headspace gas chromatographic determination of residual 1,3-butadiene in rubber-modified plastics and its migration from plastic containers into selected foods. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 70(1):18–21.

Meinhardt TJ, Lemen RA, Crandall MS, Young RJ (1982) Environmental epidemiologic investigation of the styrene-butadiene rubber industry. *Scandinavian journal of work, environment and health*, 8:250–259.

Melnick RL, Huff JE (1992) 1,3-Butadiene: Toxicity and carcinogen icity in laboratory animals and in humans. *Reviews of environmental contamination and toxicology*, 124:111–144.

Melnick RL, Huff JE, Roycroft JH, Chou BJ, Miller RA (1990) Inhalation toxicology and carcinogenicity of 1,3-butadiene in B6C3F$_1$ mice following 65 weeks of exposure. *Environmental health perspectives*, 86:27–36.

Meng Q, Recio L, Reilly AA, Wong BA, Bauer M, Walker VE (1998) Comparison of the mutagenic potency of 1,3-butadiene at *hprt* locus of T-lymphocytes following inhalation exposure of female B6C3F$_1$ mice and F344 rats. *Carcinogenesis*, 19(6):1019–1027.

Meng Q, Henderson RF, Walker DM, Bauer MJ, Reilly AA, Walker VE (1999) Mutagenicity of the racemic mixtures of butadiene monoepoxide and butadiene diepoxide at the *Hprt* locus of T- lymphocytes following inhalation exposures of female mice and rats. *Mutation research*, 429:127–140.

Meng Q, Singh N, Heflich RH, Bauer MJ, Walker VE (2000) Comparison of the mutations at *Hprt* exon 3 of T-lymphocytes from B6C3F1 mice and F344 rats exposed by inhalation to 1,3-butadiene or the racemic mixture of 1,2:3,4-diepoxybutane. *Mutation research*, 464(2):169–184.

MOEE (1995) *Technical memorandum — 1995 results of the Mobile TAGA 6000: 1,3-butadiene levels in Sarnia and selected areas in Ontario.* Toronto, Ontario, Ontario Ministry of Environment and Energy.

Morrissey RE, Schwetz BA, Hackett PL, Sikov MR, Hardin BD, McClanahan BJ, Decker JR, Mast TJ (1990) Overview of reproduc tive and developmental toxicity studies of 1,3-butadiene in rodents. *Environmental health perspectives*, 86:79–84.

Nauhaus SK, Fennell TR, Asgharian B, Bond JA, Sumner SCJ (1996) Characterization of urinary metabolites from Sprague-Dawley rats and B6C3F$_1$ mice exposed to [1,2,3,4-^{13}C]butadiene. *Chemical research in toxicology*, 9:764–773.

Nelson HH, Wiencke JK, Christiani DC, Cheng TJ, Zuo Z-F, Schwartz BS, Lee B-K, Spitz MR, Wang M, Xu X, Kelsey KT (1995) Ethnic differences in the prevalence of the homozygous deleted genotype of glutathione *S*-transferase theta. *Carcinogenesis*, 16(5):1243–1245.

Neumann H-G, Albrecht O, Van Dorp C, Zwirner-Baier I (1995) Macromolecular adducts caused by environmental chemicals. *Clinical chemistry*, 41(12):1835–1840.

Nikiforova AA, Ripp GK, Taskayev II (1969) Action of 1,3-butadiene on the structural elements of kidneys and heart. *Nauchnye Trudy, Omskii Meditsinskii Institut*, 88:166–169.

NIOSH (1994) *NIOSH manual of analytical methods (NMAM)*, 4th ed. Cincinnati, OH, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health.

Norppa H, Hirvonen A, Jarventaus H, Uuskula M, Tasa G, Ojajarvi A, Sorsa M (1995) Role of *GSTT1* and *GSTM1* genotypes in determining individual sensitivity to sister chromatid exchange induction by diepoxybutane in cultured human lymphocytes. *Carcinogenesis*, 16(6):1261–1264.

NTP (1984) *NTP technical report on the toxicology and carcino genesis studies of 1,3-butadiene (CAS No. 106-99-0) in B6C3F$_1$ mice (inhalation studies).* Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (Technical Report No. 288).

NTP (1993) *NTP technical report on the toxicology and carcino genesis studies of 1,3-butadiene (CAS No. 106-99-0) in B6C3F$_1$ mice (inhalation studies).* Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (Technical Report No. 434).

OECD (1996) *Draft risk assessment of butadiene*. Paris, Organisa tion for Economic Co-operation and Development, March.

Osterman-Golkar SM, Bond JA, Ward JB, Legator MS (1993) Use of haemoglobin adducts for biomonitoring exposure to 1,3- butadiene. In: Sorsa M, Peltonen K, Vainio H, Hemminki K, eds. *Butadiene and styrene: Assessment of health hazards.* Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 185–193 (IARC Scientific Publications No. 127).

Osterman-Golkar S, Peltonen K, Anttinen-Klemetti T, Hindsø Landin H, Zorcec V, Sorsa M (1996) Haemoglobin adducts as biomarkers of occupational exposure to 1,3-butadiene. *Mutagenesis*, 11(2):145–149.

Owen PE, Glaister JR (1990) Inhalation toxicity and carcinogenicity of 1,3-butadiene in Sprague-Dawley rats. *Environmental health perspectives*, 86:19–25.

Owen PE, Glaister JR, Gaunt IF, Pullinger DH (1987) Inhalation toxicity studies with 1,3-butadiene: 3. Two year toxicity/ carcinogenicity study in rats. *American Industrial Hygiene Association journal*, 48:407–413.

Pacchierotti F, Tiveron C, Ranaldi R, Bassani B, Cordelli E, Leter G, Spanò M (1998a) Reproductive toxicity of 1,3-butadiene in the mouse: cytogenetic analysis of chromosome aberrations in first- cleavage embryos and flow cytometric evaluation of spermatogonial cell killing. *Mutation research*, 397:55–66.

Pacchierotti F, Adler I-D, Anderson D, Brinkworth M, Demopoulos NA, Lähdetie J, Osterman-Golkar S, Peltonen K, Russo A, Tates A, Waters R (1998b) Genetic effects of 1,3-butadiene and associated risk for heritable damage. *Mutation research*, 397:93–115.

Pakdel H, Couture G, Roy C, Masson A, Locat J, Gelinas P, Lesage S (1992) Developing methods for the analysis of toxic chemicals in soil and groundwater: the case of Ville Mercier, Quebec, Canada. In: Lesage S, Jackson R, eds. *Groundwater contamination and analysis at hazardous waste sites.* New York, NY, Marcel Dekker, Inc., pp. 381–421 (Environmental Science and Pollution Control Series).

Pelin K, Hirvonen A, Norppa H (1996) Influence of erythrocyte glutathione *S*-transferase T1 on sister chromatid exchanges induced by diepoxybutane in cultured human lymphocytes. *Muta genesis*, 11(2):213–215.

Pellizzari ED, Michael LC, Thomas KW, Shields PG, Harris C (1995) Identification of 1,3-butadiene, benzene, and other volatile organics from wok oil emissions. *Journal of exposure analysis and environmental epidemiology*, 5(1):77–87.

Peltonen K, Koivisto P, Neagu I, Kostiainen R, Kilpelainen I, Sorsa M (1993) Estimating internal dose of 1,3-butadiene: preliminary data on use of modified purine bases as markers of exposure. In: Sorsa M, Peltonen K, Vainio H, Hemminki K, eds. *Butadiene and styrene: Assessment of health hazards.* Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 119–126 (IARC Scientific Publications No. 127).

Pérez HL, Lähdetie J, Landin HL, Kilpelainen I, Koivisto P, Peltonen K, Osterman-Golkar S (1997) Haemoglobin adducts of epoxybutanediol from exposure to 1,3-butadiene or butadiene epoxides. *Chemico-biological interactions*, 105:181–198.

Peto R, Pike MC, Berstein L, Gold LS, Ames BN (1984) The TD50: A proposed general convention for the numerical description of the carcinogenic potency of chemicals in chronic-exposure animal experiments. *Environmental health perspectives*, 58:1–8.

Portier CJ, Bailer AJ (1989) Testing for increased carcinogenicity using a survival-adjusted quantal response test. *Fundamental and applied toxicology*, 12:731–737.

Preston DL, Kato H, Kopecky KJ, Fujita S (1987) Studies of the mortality of a-bomb survivors: 8. Cancer mortality, 1950–1982. *Radiation research*, 111:151–178.

Przygoda RT, Bird MG, Whitman FT, Wojcik NC, McKee RH (1993) Induction of micronuclei in mice and hamsters by 1,3-butadiene. *Environmental and molecular mutagenesis*, 21(Suppl. 22):56.

Recio L, Meyer KG (1995) Increased frequency of mutations at A:T base pairs in the bone marrow of B6C3F$_1$ *lacI* transgenic mice exposed to 1,3-butadiene. *Environmental and molecular muta genesis*, 26:1–8.

Recio L, Osterman-Golkar S, Csanády GA, Turner MJ, Myhr B, Moss O, Bond JA (1992) Determination of mutagenicity in tissues of transgenic mice following exposure to 1,3-butadiene and *N*-ethyl-*N*- nitrosourea. *Toxicology and applied pharmacology*, 117:58–64.

Recio L, Bond JA, Pluta LJ, Sisk SC (1993) Use of transgenic mice for assessing the mutagenicity of 1,3-butadiene *in viv*o. In: Sorsa M, Peltonen K, Vainio H, Hemminki K, eds. *Butadiene and styrene: Assessment of health hazards.* Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 235–243 (IARC Scientific Publications No. 127).

Recio L, Meyer KG, Pluta LJ, Moss OR, Saranko CJ (1996) Assessment of 1,3-butadiene mutagenicity in the bone marrow of B6C3F$_1$ *lacI* transgenic mice (Big Blue®): a review of mutational spectrum and *lacI* mutant frequency after a 5-day 625 ppm 1,3- butadiene exposure. *Environmental and molecular mutagenesis*, 28:424–429.

Recio L, Henderson RF, Pluta LJ, Meyer K, Saranko CJ, Steen A-M (1998) Analysis of mutagenicity and determination of mutational spectrum in rodent and human cells to assess the roles of epoxybutene and diepoxybutane in mediating the *in vivo* genotoxicity of 1,3-butadiene. In: *Proceedings of the 14th Health Effects Institute Annual Conference*. Cambridge, MA, Health Effects Institute, p. 49.

Ripp GK (1967) Hygiene basis for the permissible concentration of butadiene in the atmosphere. *Biologicheskoe Deistvie i Gigienicheskoe Znachenie Atmosfernykh Zagryaznenii*, 10:33–54.

Ristau C, Deutschmann S, Laib RJ, Ottenwalder H (1990) Detection of diepoxybutane-induced DNA–DNA crosslinks by cesium trifluoracetate (CsTFA) density-gradient centrifugation. *Archives of toxicology*, 64:343–344.

Ross D, Siegel D, Schattenberg DG, Sun XM, Moran JL (1996) Cell-specific activation and detoxification of benzene metabolites in mouse and human bone marrow: identification of target cells and a potential role for modulation of apoptosis in benzene toxicity. *Environmental health perspectives*, 104(Suppl. 6):1177–1182.

Russo A, Nogara C, Renzi L, Tommasi AM (1997) Micronucleus induction in germ and somatic cells of the mouse after exposure to the butadiene metabolites diepoxybutane and epoxybutene. *Mutation research*, 390:129–139.

Sabourin PJ, Burka LT, Bechtold WE, Dahl AR, Hoover MD, Chang IY, Henderson RF (1992) Species differences in urinary butadiene metabolites; identification of 1,2-dihydroxy-4-(*N*-acetylcysteinyl) butane, a novel metabolite of butadiene. *Carcinogenesis*, 13(9):1633–1638.

Santos-Burgoa C, Matanoski GM, Zeger S, Schwartz L (1992) Lymphohematopoietic cancer in styrene-butadiene polymerization workers. *American journal of epidemiology*, 136:843–854.

Saranko CJ, Recio L (1998) The butadiene metabolite, 1,2:3,4- diepoxybutane, induces micronuclei but is only weakly mutagenic at *lacI* in the Big Blue® Rat2 *lacI* transgenic cell line. *Environmental and molecular mutagenesis*, 31:32–40.

Saranko CJ, Pluta LJ, Recio L, Henderson RF (1998) *In vivo* and *in vitro* mutagenicity spectrum of the butadiene metabolite 1,2- epoxybutene. *Proceedings of the American Association of Cancer Research*, 39:330 (abstract).

Sasiadek M, Järventaus H, Sorsa M (1991a) Sister-chromatid exchanges induced by 1,3-butadiene and its epoxides in CHO cells. *Mutation research*, 263:47–50.

Sasiadek M, Norppa H, Sorsa M (1991b) 1,3-Butadiene and its epoxides induce sister-chromatid exchanges in human lymphocytes *in vitro*. *Mutation research*, 261:117–121.

Sathiakumar N, Delzell E, Hovinga M, Macaluso M, Julian JA, Larson R, Cole P, Muir DCF (1998) Mortality from cancer and other causes of death among synthetic rubber workers. *Occupational and environmental medicine*, 55:230–235.

Schattenberg DG, Stillman WS, Gruntmeir JJ, Helm KM, Irons RD, Ross D (1994) Peroxidase activity in murine and human hemato poietic progenitor cells: potential relevance to benzene-induced toxicity. *Molecular pharmacology*, 46:346–351.

Schuetzle D, Siegl WO, Jensen TE, Dearth MA, Kaiser EW, Gorse R, Kreucher W, Kulik E (1994) The relationship between gasoline composition and vehicle hydrocarbon emissions: a review of current studies and future research needs. *Environmental health perspec tives*, 102(Suppl. 4):3–12.

Sernau R, Cavagnaro J, Kehn P (1986) 1,3-Butadiene as an S9 activation-dependent gaseous positive control substance in L5178Y cell mutation assays. *Environmental mutagenesis*, 8(Suppl.):75 (Abstract 203).

Sharer JE, Duescher RJ, Elfarra AA (1992) Species and tissue differences in the microsomal oxidation of 1,3-butadiene and the glutathione conjugation of butadiene monoxide in mice and rats. *Drug metabolism and disposition*, 20:658–664.

Sharief Y, Brown AM, Backer LC, Campbell JA, Westbrook-Collins B, Stead AG, Allen JW (1986) Sister chromatid exchange and chromosome aberration analyses in mice after *in vivo* exposure to acrylonitrile, styrene, or butadiene monoxide. *Environmental mutagenesis*, 8:439–448.

Shelby MD (1990) Results of NTP-sponsored mouse cytogenetic studies on 1,3-butadiene, isoprene, and chloroprene. *Environmental health perspectives*, 86:71–73.

Shields PG, Xu GX, Blot WJ, Fraumeni JF Jr, Trivers GE, Pellizzari ED, Qu YH, Gao YT, Harris CC (1995) Mutagens from heated Chinese and U.S. cooking oils. *Journal of the National Cancer Institute*, 887(110):836–841.

Shugaev B (1969) Concentrations of hydrocarbons in tissues as a measure of toxicity. *Archives of environmental health*, 18:878–882.

Siemiatycki J (1991) *Risk factors for cancer in the workplace*. Boca Raton, FL, CRC Press.

Sisk SC, Pluta LJ, Bond JA, Recio L (1994) Molecular analysis of *lacI* mutants from bone marrow of $B6C3F_1$ transgenic mice following inhalation exposure to 1,3-butadiene. *Carcinogenesis*, 15:471–477.

Sjöblom T, Lähdetie J (1996) Micronuclei are induced in rat sper matids *in vitro* by 1,2,3,4-diepoxybutane but not 1,2-epoxy-3-butene and 1,2-dihydroxy-3,4-epoxybutane. *Mutagenesis*, 11(5):525–528.

Sorsa M, Autio J, Demopoulos NA, Jarventaus H, Rossner P, Sram RJ, Stephanou G, Vlachodimitropoulos D (1994) Human cytogen etic biomonitoring of occupational exposure to 1,3-butadiene. *Mutation research*, 309:321–326.

Sorsa M, Osterman-Golkar S, Peltonen K, Saarikoski ST, Šram R (1996a) Assessment of exposure to butadiene in the process industry. *Toxicology*, 113:77–83.

Sorsa M, Peltonen K, Anderson D, Demopoulos NA, Neumann H-G, Osterman-Golkar S (1996b) Assessment of environmental and occupational exposures to butadiene as a model for risk estimation of petrochemical emissions. *Mutagenesis*, 11(1):9–17.

Spano M, Bartoleschi C, Cordelli E, Leter G, Segre L, Mantovani A, Fazzi P, Pacchierotti F (1996) Flow cytometric and histological assessment of 1,2:3,4-diepoxybutane toxicity on mouse spermatogenesis. *Journal of toxicology and environmental health*, 47:423–441.

Šrám RJ, Rössner P, Peltonen K, Podrazilová K, Mracková G, Demopoulos NA, Stephanou G, Vladimiropoulos D, van Dam FJ, Tates AD (1998) Chromosomal aberrations, sister-chromatid exchanges, cells with high frequency of SCE, micronuclei and comet assay parameters in 1,3-butadiene exposed workers. *Mutation research*, 419(1–3):145–154.

Startin JR, Gilbert J (1984) Single ion monitoring of butadiene in plastics and foods by coupled mass spectrometry–automatic headspace gas chromatography. *Journal of chromatography*, 294:427–430.

Stephanou G, Andrianopoulos C, Vlastos D, Demopoulos NA, Russo A (1997) Induction of micronuclei and sister chromatid exchange in mouse splenocytes after exposure to the butadiene metabolite 3,4-epoxy-1-butene. *Mutagenesis*, 12(6):425–429.

Stephanou G, Russo A, Vlastos D, Andrianopoulos C, Demopoulos NA (1998) Micronucleus induction in somatic cells of mice as evaluated after 1,3-butadiene inhalation. *Mutation research*, 397:11–20.

Swann RL, Laskowski DA, McCall PJ, Vander Kuy K, Dishburger HJ (1983) A rapid method for the estimation of the environmental parameters octanol/water partition coefficient, soil sorption constant, water to air ratio and water solubility. *Residue reviews*, 85:17–28.

Sweeney LM, Schlosser PM, Medinsky MA, Bond JA (1997) Physiologically based pharmacokinetic modeling of 1,3-butadiene, 1,2-epoxy-3-butene, and 1,2:3,4-diepoxybutane toxicokinetics in mice and rats. *Carcinogenesis*, 18(4):611–625.

Tates AD, van Dam FJ, de Zwart FA, van Teylingen CMM, Natarajan AT (1994) Development of a cloning assay with high cloning efficiency to detect induction of 6-thioguanine-resistant lymphocytes in spleen of adult mice following *in vivo* inhalation exposure to 1,3-butadiene. *Mutation research*, 309:299–306.

Tates AD, van Dam FJ, de Zwart FA, Darroudi F, Natarajan AT, Rössner P, Peterková K, Peltonen K, Demopoulos NA, Stephanou G, Vlachodimitropoulos D, Šrám RJ (1996) Biological effect monitoring in industrial workers from the Czech Republic exposed to low levels of butadiene. *Toxicology*, 113:91–99.

Tates AD, van Dam FJ, van Teylingen CMM, de Zwart FA, Zwinderman AH (1998) Comparison of induction of *hprt* mutations by 1,3-butadiene and/or its metabolites 1,2-epoxybutene and 1,2,3,4-diepoxybutane in lymphocyes from spleen of adult male mice and rats *in viv*o. *Mutation research*, 397:21–36.

Thier R, Persmark M, Pemble SE, Taylor JB, Ketterer B, Guengerich FP (1994) Mutagenicity of 1,2,3,4-butadiene diepoxide is altered by mammalian _-class glutathione *S*-transferase. *Archives of pharmacology*, 349(Suppl.):R121.

Thornton-Manning JR, Dahl AR, Bechtold WE, Griffith WC, Henderson RF (1995a) Disposition of butadiene monoepoxide and butadiene diepoxide in various tissues of rats and mice following a low-level inhalation exposure to 1,3-butadiene. *Carcinogenesis*, 16(8):1723–1731.

Thornton-Manning JR, Dahl AR, Bechtold WE, Griffith WC, Pei L, Henderson RF (1995b) Gender differences in the metabolism of 1,3-butadiene in Sprague-Dawley rats following a low level inhalation exposure. *Carcinogenesis*, 16(11):2875–2878.

Thornton-Manning JR, Dahl AR, Bechtold WE, Griffith WC Jr, Henderson RF (1997) Comparison of the disposition of butadiene epoxides in Sprague-Dawley rats and B6C3F1 mice following a single and repeated exposures to 1,3-butadiene via inhalation. *Toxicology*, 123:125–134.

Thornton-Manning JR, Dahl AR, Allen ML, Bechtold WE, Griffith WC Jr, Henderson RF (1998) Disposition of butadiene epoxides in Sprague-Dawley rats following exposures to 8000 ppm 1,3- butadiene: comparisons with tissue epoxide concentrations following low level exposures. *Toxicological sciences*, 41:167–173.

Thurmond LM, Lauer LD, House RV, Stillman WS, Irons RD, Steinhagen WH, Dean JH (1986) Effect of short-term inhalation exposure to 1,3-butadiene on murine immune functions. *Toxicology and applied pharmacology*, 86:170–179.

Tice RR, Boucher R, Luke CA, Shelby MD (1987) Comparative cytogenetic analysis of bone marrow damage induced by male B6C3F1 mice by multiple exposures to gaseous 1,3-butadiene. *Environmental mutagenesis*, 9:235–250.

Tiveron C, Ranaldi R, Bassani B, Pacchierotti F (1997) Induction and transmission of chromosome aberrations in mouse oocytes after treatment with butadiene epoxide. *Environmental and molecular mutagenesis*, 30:403–409.

Tommasi AM, De Conti S, Dobrzynska MM, Russo A (1998) Evaluation and characterization of micronuclei in early spermatids of mice exposed to 1,3-butadiene. *Mutation research*, 397:45–54.

Tretyakova NY, Lin Y-P, Upton PB, Sangaiah R, Swenberg JA (1996) Macromolecular adducts of butadiene. *Toxicology*, 113:70–76.

Tretyakova NY, Chiang S-Y, Walker VE, Swenberg JA (1998a) Quantitative analysis of 1,3-butadiene-induced DNA adducts *in vivo* and *in vitro* using liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Journal of mass spectrometry*, 33:363–376.

Tretyakova NY, Walker VE, Swenberg JA (1998b) Formation and persistence of DNA adducts in liver of rats and mice exposed to 1,3-butadiene. In: *Proceedings of the Society of Toxicology 1998 Annual Meeting*. Reston, VA, Society of Toxicology, p. 180 (Abstract No. 890).

US DHHS (1989) *Reducing the health consequences of smoking. 25 years of progress. A report of the Surgeon General*. Rockville, MD, US Department of Health and Human Services.

US EPA (1989) *Locating and estimating air emissions from sources of 1,3-butadiene.* Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Air Quality Planning and Standards (EPA/450/2- 89/021).

US EPA (1993) *Motor vehicle-related air toxics study*. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Mobile Sources, Emission Planning and Strategies Division, April (EPA 420-R-93-005).

US FDA (1987) 1,3-Butadiene. In: Fazio T, Sherma J, eds. *Food additives analytical manual. Vol. II. A collection of analytical methods for selected food additives.* US Food and Drug Administration. Arlington, VA, Association of Official Analytical Chemists, pp. 56—68 [cited in IARC, 1999].

US OSHA (1990) Method 56. In: *OSHA analytical methods manual, Part 1: Organic substances. Vol. 3. Methods 55–80*. Salt Lake City, UT, US Occupational Safety and Health Administration [cited in IARC, 1999].

Uuskula M, Jarventaus H, Hirvonen A, Sorsa M, Norppa H (1995) Influence of *GSTM1* genotype on sister chromatid exchange induction by styrene-7,8-oxide and 1,2-epoxy-3-butene in cultured human lymphocytes. *Carcinogenesis*, 16(4):947–950.

Van Duuren BL, Nelson N, Orris L, Palmes ED, Schmitt FL (1963) Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. *Journal of the National Cancer Institute*, 31:41–55 [cited in IARC, 1992].

Van Duuren BL, Orris L, Nelson N (1965) Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. Part II. *Journal of the National Cancer Institute*, 35:707–717 [cited in IARC, 1992].

Van Duuren BL, Langseth L, Orris L, Teebor G, Nelson N, Kuschner M (1966) Carcinogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. IV. Tumor response in epithelial and connective tissue in mice and rats. *Journal of the National Cancer Institute*, 37:825– 838.

Vangala RR, Laib RJ, Bolt HM (1993) Evaluation of DNA damage by alkaline elution technique after inhalation exposure of rats and mice to 1,3-butadiene. *Archives of toxicology*, 67:34–38.

Victorin K, Ståhlberg M (1988) A method for studying the mutagenicity of some gaseous compounds in *Salmonella typhimuriu*m. *Environmental and molecular mutagenesis*, 11:65–77.

Victorin K, Busk L, Cederberg H, Magnusson J (1990) Genotoxic activity of 1,3-butadiene and nitrogen dioxide and their photochem ical reaction products in *Drosophila* and in the mouse bone marrow micronucleus assay. *Mutation research*, 228:203–209.

Vincent DR, Arce GT, Sarrif AM (1986) Genotoxicity of 1,3-buta diene. Assessment by the unscheduled DNA synthesis assay in B6C3F$_1$ mice and Sprague-Dawley rats *in vivo* and *in vitr*o. *Environ mental mutagenesis,* 8(Suppl.):88.

Vlachodimitropoulos D, Norppa H, Autio K, Catalán J, Hirvonen A, Tasa G, Uusküla M, Demopoulos NA, Sorsa M (1997) *GSTT1*- dependent induction of centromere-negative and -positive micro nuclei by 1,2:3,4-diepoxybutane in cultured human lymphocytes. *Mutagenesis*, 12(5):397–403.

Walk R-A, Jenderny J, Röhrborn G, Hackenberg U (1987) Chromo somal abnormalities and sister-chromatid exchange in bone marrow of mice and Chinese hamsters after inhalation and intraperitoneal administration: I. Diepoxybutane. *Mutation research*, 182:333–342.

Walles SAS, Victorin K, Lundborg M (1995) DNA damage in lung cells *in vivo* and *in vitro* by 1,3-butadiene and nitrogen dioxide and their photochemical reaction products. *Mutation research*, 328:11– 19.

Ward DE, Hao WM (1992) *Air toxic emissions from the burning of biomass globally — preliminary estimates.* Presented at the 85th Annual Meeting of the Air and Waste Management Association, Kansas City, MO.

Ward EM, Fajen JM, Ruder AM, Rinsky RA, Halperin WE, Fessler- Flesch CA (1995) Mortality study of workers in 1,3-butadiene production units identified from a chemical workers cohort. *Environmental health perspectives*, 103(6):598–603.

Ward EM, Fajen JM, Ruder AM, Rinsky RA, Halperin WE, Fessler- Flesch CA (1996) Mortality study of workers employed in 1,3- butadiene production units identified from a chemical workers cohort. *Toxicology*, 113:157–168.

Ward JB Jr, Ammenheuser MM, Bechtold WE, Whorton EB Jr, Legator MS (1994) *hprt* mutant lymphocyte frequencies in workers at a 1,3-butadiene production plant. *Environmental health perspectives*, 102(Suppl. 9):79–85.

Ward JB Jr, Ammenheuser MM, Whorton EB Jr, Bechtold WE, Kelsey KT, Legator MS (1996) Biological monitoring for mutagenic effects of occupational exposure to butadiene. *Toxicology*, 113:84–90.

Wiencke JK, Kelsey KT (1993) Susceptibility to induction of chromosomal damage by metabolites of 1,3-butadiene and its relationship to "spontaneous" sister chromatid exchange frequencies in human lymphocytes. In: Sorsa M, Peltonen K, Vainio H, Hemminki K, eds. *Butadiene and styrene: Assessment of health hazards.* Lyon,

International Agency for Research on Cancer, pp. 265–273 (IARC Scientific Publications No. 127).

Wiencke JK, Pemble S, Ketterer B, Kelsey KT (1995) Gene deletion of glutathione *S*-transferase _: correlation with induced genetic damage and potential role in endogenous mutagenesis. *Cancer epidemiology biomarkers and prevention*, 4:253–259.

Wilson AL, Colome SD, Tian Y (1991) *Air toxics microenvironmental exposure and monitoring study. Final report.* Prepared for South Coast Air Quality Management District, El Monte, CA, and US Environmental Protection Agency by Integrated Environmental Services, Irvine, CA.

Xi L, Zhang L, Wang Y, Smith MT (1997) Induction of chromosome- specific aneuploidy and micronuclei in human lymphocytes by metabolites of 1,3-butadiene. *Carcinogenesis*, 18(9):1687–1693.

Xiao Y, Tates AD (1995) Clastogenic effects of 1,3-butadiene and its metabolites 1,2-epoxybutene and 1,2,3,4-diepoxybutane in splenocytes and germ cells of rats and mice *in viv*o. *Environmental and molecular mutagenesis*, 26:97–108.

APPENDIX 1 — SOURCE DOCUMENT

Government of Canada (2000)

Copies of the *Canadian Environmental Protection Act* Priority Substances List Assessment Report on 1,3-butadiene (Government of Canada, 2000) are available upon request from:

Inquiry Centre
Environment Canada
Main Floor, Place Vincent Massey
351 St. Joseph Blvd.
Hull, Quebec
Canada K1A 0H3

or on the Internet at:

www.ec.gc.ca/cceb1/eng/public/index_e.html

Unpublished supporting documentation for the health effects assessment, which presents additional information, is available upon request from:

Environmental Health Centre
Room 104
Health Canada
Tunney's Pasture
Ottawa, Ontario
Canada K1A 0L2

Sections of the Assessment Report and supporting documentation on genotoxicity and reproductive and developmental toxicity were reviewed by D. Blakey and W. Foster, respectively, of the Environmental and Occupational Toxicology Division of Health Canada. A review of the exposure assessment included in the critical epidemiological studies was prepared under contract by M. Gerin and J. Siemiatycki of the Institut Armand-Frappier, University of Quebec.

In the first stage of external review, sections of the supporting documentation pertaining to human health were considered by the following individuals, primarily to

address adequacy of coverage: J. Aquavella, Monsanto Company; M. Bird, Exxon Biomedical Sciences, Inc.; J.A. Bond, Chemical Industry Institute of Toxicology; I. Brooke, United Kingdom Health and Safety Executive; G. Granville, Shell Canada Ltd.; R. Keefe, Imperial Oil Ltd.; A. Koppikar, US Environmental Protection Agency; R.J. Lewis, Exxon Biomedical Sciences, Inc.; K. Peltonen, Finnish Institute of Occupational Health; and F. Ratpan, Nova Chemicals

In the second stage of external review, accuracy of reporting, adequacy of coverage, and defensibility of conclusions with respect to hazard characterization and exposure–response analyses were considered in written review by BIBRA International and the following individuals: R.J. Albertini, University of Vermont; J.A. Bond, Chemical Industry Institute of Toxicology; I. Brooke, United Kingdom Health and Safety Executive; J. Bucher, US National Toxicology Program; B. Davis, US National Toxicology Program; E. Delzell, University of Alabama at Birmingham; B.J. Divine, Texaco; A.A. Elfarra, University of Wisconsin-Madison; E. Frome, Oak Ridge National Laboratory; B.D. Goldstein, Environmental and Occupational Health Sciences Institute; R.F. Henderson, Lovelace Respiratory Research Institute; R.D. Irons, University of Colorado Health Sciences Center; A. Koppikar, US Environmental Protection Agency; J. Lubin, US National Cancer Institute; J. Lynch, Exxon Biomedical Sciences, Inc. (retired); R.L. Melnick, US National Toxicology Program; K. Peltonen, Finnish Institute of Occupational Health; A.G. Renwick, University of Southampton; J. Siemiatycki, Institut Armand-Frappier; L.T. Stayner, US National Institute for Occupational Safety and Health; J.A. Swenberg, University of North Carolina; R. Tice, Integrated Laboratory Systems, Inc.; and J.B. Ward, Jr., University of Texas Medical Branch.

In the third and final stage of external expert review, adequacy of incorporation of the comments received during the second stage was considered at a final meeting of a panel of the following members convened by Toxicology Excellence in Risk Assessment (TERA) in November 1998: H. Clewell, K.S. Crump Division of ICF Kaiser; M.L. Dourson, TERA; and L. Erdreich, Bailey Research Associates, Inc.

The health-related sections of the Assessment Report were reviewed and approved by the Health Protection Branch Risk Management meeting. The entire Assessment Report was reviewed and approved by the Environment Canada/Health Canada CEPA Management Committee.

Concurrent with review of the draft CICAD, there was also a public comment period for the source national assessment, in which the Priority Substances List Assessment Report was made available for 60 days (2 October to 1 December 1999). A summary of the comments and responses is available on the Internet at www.ec.gc.cceb1/eng/public/index_e.html.

APPENDIX 2 — CICAD PEER REVIEW

The draft CICAD on 1,3-butadiene was sent for review to institutions and organizations identified by IPCS after contact with IPCS national Contact Points and Participating Institutions, as well as to identified experts. Comments were received from:

M. Baril, International Programme on Chemical Safety/ Institut de Recherche en Santé et en Sécurité du Travail du Québec, Canada

R. Benson, Drinking Water Program, US Environmental Protection Agency, USA

T. Berzins, National Chemicals Inspectorate (KEMI), Sweden

R. Cary, Health and Safety Executive, United Kingdom

R. Chhabra, National Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, USA

P. Edwards, Department of Health, United Kingdom

H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, USA

R. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Germany

J. Heuer, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Germany

J. Jinot, US Environmental Protection Agency, USA

C. Kimmel, US Environmental Protection Agency, USA

A.M. Koppikar, US Environmental Protection Agency, USA

S. Kristensen, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS), Australia

N. Moore, BP Amoco Chemicals (commented through Department of Health, United Kingdom)

H. Nagy, National Institute of Occupational Safety and Health, USA

S. Tarkowski, Nofer Institute of Occupational Medicine, Poland

L. Vodickova, National Institute of Public Health, Centre of Industrial Hygiene and Occupational Diseases, Czech Republic

P. Yao, Institute of Occupational Medicine, Chinese Academy of Preventive Medicine, People's Republic of China

K. Ziegler-Skylakakis, GSF-Forschungszentrum für Umvelt und Gesundheit, Germany (transmitted comments from BUA and industry representatives)

APPENDIX 3 — CICAD FINAL REVIEW BOARD

Helsinki, Finland, 26–29 June 2000

Members

Mr H. Ahlers, Education and Information Division, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, USA

Dr T. Berzins, National Chemicals Inspectorate (KEMI), Solna, Sweden

Dr R.M. Bruce, Office of Research and Development, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH, USA

Mr R. Cary, Health and Safety Executive, Liverpool, United Kingdom *(Rapporteur)*

Dr R.S. Chhabra, General Toxicology Group, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA

Dr H. Choudhury, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH, USA

Dr S. Dobson, Centre for Ecology and Hydrology, Monks Wood, Abbots Ripton, United Kingdom *(Chairman)*

Dr H. Gibb, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA

Dr R.F. Hertel, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine, Berlin, Germany

Ms K. Hughes, Priority Substances Section, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr G. Koennecker, Chemical Risk Assessment, Fraunhofer Institute for Toxicology and Aerosol Research, Hanover, Germany

Ms M. Meek, Existing Substances Division, Environmental Health Directorate, Health Canada, Ottawa, Ontario, Canada

Dr A. Nishikawa, Division of Pathology, Biological Safety Research Centre, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr V. Riihimäki, Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland

Dr J. Risher, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Division of Toxicology, US Department of Health and Human Services, Atlanta, GA, USA

Professor K. Savolainen, Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland *(Vice-Chairman)*

Dr J. Sekizawa, Division of Chem-Bio Informatics, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan

Dr S. Soliman, Department of Pesticide Chemistry, Faculty of Agriculture, Alexandria University, Alexandria, Egypt

Ms D. Willcocks, National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, Sydney, NSW, Australia

Observer

Dr R.J. Lewis (representative of European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals), Epidemiology and Health Surveillance, ExxonMobil Biomedical Sciences, Inc., Annandale, NJ, USA

Secretariat

Dr A. Aitio, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland *(Secretary)*

Dr P.G. Jenkins, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr M. Younes, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

APPENDIX 4 — QUANTITATION OF EXPOSURE — RESPONSE FOR CRITICAL EFFECTS ASSOCIATED WITH EXPOSURE TO 1,3-BUTADIENE

Tumorigenic concentrations based on epidemiological data

Methods

The raw study data[21] for the six plants investigated by Delzell et al. (1995) were used to calculate the potency estimates. The data consisted of the cumulative occupational exposures to butadiene and styrene at each year of each subject's life (person-year), beginning with his entry into the cohort and terminating with death or other exit from the cohort. The data also contained information on race, age, calendar year, and years since hire of each subject.

The response of interest was cases of death due to all forms of leukaemia, as information on the specific type of leukaemia was insufficient; only cases in which leukaemia was considered the underlying cause of death were considered in these analyses. Exposure estimates were cumulative occupational exposures in ppm-years assumed to be incurred for 8 h/day, 240 days/year over a 45-year working life.

The objective of this exposure–response analysis was to compute the carcinogenic potency, expressed as the TC_{01}, or the concentration of butadiene associated with a 1% excess probability of dying from leukaemia. This analysis involved two stages. First, the relationship between exposure and the death rate due to leukaemia within the cohort was modelled. This was accomplished by collapsing (or stratifying) the data into discrete exposure cate gories and then modelling the mean exposure in each category versus the death rates due to leukaemia. In the second stage of analysis, the TC_{01} was calculated based on this exposure–response relationship and the background mortality rates in the Canadian population.

Exposure–response modelling

In addition to stratifying by exposure, the data were stratified by race, age, calendar year, years since hire, and styrene exposure in order to incorporate this information into the exposure–response relationship. Each of these variables was collapsed into a

[21] The cooperation of the sponsors and researchers for the Delzell et al. (1995) study in the provision of these data is gratefully acknowledged.

small number of discrete categories in order to reduce the number of strata, thereby improving model stability. These variables and their categories are presented in Table A-1. Exposure, defined as the mean cumulative exposure per person-year, was calculated for person-years falling into each possible combination of the stratification variables.

Table A-1: Stratification variables for exposure–response modelling of epidemiological data from Delzell et al. (1995).

Variable	Categories
Cumulative butadiene exposure (ppm-years)	0, >0–4, 5–9, 10–19, 20–29, 30–49, 50–99, 100–199, 200+
Cumulative styrene exposure (ppm-years)	0, >0–3, 4–6, 7–9, 10–19, 20–39, 40–59, 60–79, 80+
Race	black, white, other
Age	40–44, 45–49, ..., 75–79, 80+
Calendar period	1940–44, 1945–49, ..., 1990–95
Years since hire	0–4, 5–9, ..., 50–55

The data were imported to Epicure (1993)[22] for exposure– response modelling. All fitted models were of the form:

$$RR = O/E = g(D(t))$$

where RR is the rate ratio, O and E are the observed and expected numbers of leukaemia deaths, $D(t)$ is cumulative butadiene expo sure up to time t, and g is the exposure–response model, which is constrained to pass through one at zero exposure. Four different models, discussed in more detail below, were fitted to the data. At the model-fitting stage, the expected number of deaths is calculated on the basis of the non-exposed person-years in the cohort, and not from population background rates.

Lifetime probability of death due to leukaemia

[22] Epicure is a collection of interactive programs used to fit models to epidemiological data. The specific program used to model the data for this cohort of styrene-butadiene rubber workers is called AMFIT, which is specially designed to model hazard functions for censored cohort survival data. The strength of Epicure lies in its ability to easily allow the background rate to depend on user-specified strata, such as age, calendar period, and race.

Once the fitted exposure–response model was obtained, the lifetime probability of death due to leukaemia was computed using lifetable methods taking into account the death rates in the Cana dian population. The derivation of the formula used for the lifetime probability of death due to leukaemia proceeds as follows.

Let d(t) represent the exposure concentration of butadiene in ppm at age t years, and let D(t) denote the cumulative exposure in ppm-years, with:

$$D(t) = \int_0^t d(x)\,dx$$

This formulation of cumulative exposure allows for the possibility of non-constant exposure scenarios.

At a cumulative exposure of D(t) ppm-years, the probability of dying from leukaemia by age t is given by:

$$P(D(t);t) = \int_0^t h_R(D(x);x)\,S(x)\,dx \qquad (1)$$

where $h_R(D(t);t)$ is the mortality rate from leukaemia at age t given a cumulative exposure to butadiene of D(t), and S(t) is the probability of survival up to age t. Equation (1) follows from the argument that the probability of death by age t is equal to the probability of death at age t multiplied by the probability of surviving up until age t. In lifetable analysis, the mortality and survival rates are constant for each year, so the integral in (1) can be replaced by a summation over year.

Exposure to butadiene is assumed to augment the back ground rate of leukaemia in a multiplicative fashion. In other words, the mortality rate, given exposure to butadiene, is equal to the background exposure rate multiplied by the excess risk due to exposure to butadiene. This is known as the "proportional hazard" model and is expressed as:

$$H_R(D(t);t) = h(t) \times [g(D(t))] \qquad (2)$$

where $h(t)$ is the background mortality rate from leukaemia in the population, calculated from Canadian age-specific death rates[23] due to leukaemia, and $g(\mathrm{D}(t))$ is the fitted exposure–response model, or excess risk at age t.

The survival rate, $\mathrm{S}(t)$, appearing in equation (1) is computed from Canadian age-specific death rates due to all causes, where the reported Canadian leukaemia mortality rate is replaced by the modelled rate in order to incorporate exposure to butadiene. The formula describing the probability of survival up to age i is given by:

$$S_i = \exp\left[-\sum_{j=1}^{i} h_j^* - h_j + h_j g_j\right] \qquad (3)$$

where h_j^* and h_j are the Canadian mortality rates due to all causes and due to leukaemia at age j, respectively, and $g_j = g(\mathrm{D}(j))$ is the excess risk at age j.

Substituting equation (2) into (1), the lifetime probability of death due to leukaemia is given by:

$$P(D(70);70) = \sum_{i=1}^{70} h_i g_i S_{i-1}$$

where 1–70 years is the standard lifetime for a human.

Cancer potency (TC_{01})

The TC_{01} is computed by determining the exposure $\mathrm{D}(t)$ at which the excess risk is equal to 0.01. That is,

$$\frac{P(D(t);t) - P(0;t)}{1 - P(0;t)} = 0.01$$

[23] Mortality data were provided to Health Canada by Statistics Canada. The cooperation of the registrars of vital statistics in the provinces and territories of Canada who make mortality data available to Statistics Canada under federal–provincial agreements is gratefully acknowledged.

If a constant exposure d is assumed for an individual from birth to age 70 years, then $d(t) = d$ ppm and the cumulative exposure $D(t) = d \times t$ ppm-years. The TC_{01} is then the ambient exposure level d (in ppm) at which the excess risk equals 0.01 at $t = 70$ years.

Lagged exposure analysis

In separate analyses, exposures were lagged by $n = 2$, 5, 10, 15, 20, and 25 years to determine if the models would provide better fits if the most recent n years of exposure were ignored. An n-year lag was achieved by resetting an individual's cumulative exposure at each year to be equal to the exposure he had accumulated n years prior. In so doing, the last n years of exposure do not affect the probability of developing leukaemia. The data were first stratified on unlagged cumulative exposure, and then the individual exposures were lagged. Thus, the number of strata remains constant when using different lag periods, and models with different lags may be directly compared (Preston et al., 1987).

Validation study

To assess the predictive power of the exposure–response models, a validation study was performed in which individuals in the cohort were divided randomly into two groups. The models were fit separately to both groups, and then a likelihood ratio test was performed to determine if the estimated parameters were equal. The process of dividing and fitting was repeated 1000 times to characterize the variability due to the random splitting process. If the models provided consistent fits, then the likelihood ratio test would be expected to reject at a rate equal to the desired signif icance level of the test (i.e., at a significance level of 0.05, the fitted parameters should be significantly different 1 in 20 times). If the tests are significant more often than this, the confidence in the predictive power of the models is reduced.

Results

Exposure–response modelling

Four different exposure–response models were examined and are presented in Table A-2. These models are identical to those fitted in the Delzell et al. (1995) report except that model 2 is more general and flexible than the square root model used by those authors. Preliminary analysis indicated that all stratification vari ables except race

significantly affected the model fit. Since race was only marginally insignificant, all variables were used to stratify the data prior to model fitting.

The four models were fitted while stratifying on race, age, calendar year, years since hire, and styrene exposure. The results of the model fitting are displayed in Table A-2. (Note: A smaller deviance roughly indicates a better fit.) A graphic representation of the data and the fitted models is shown in Figure A-1. Judging from the model deviances and the shape of the curves relative to the data, especially in the low-dose region, model 1 provides the best fit to the data.

For purposes of comparison, the same models were fitted using the median exposure as per the Delzell et al. (1995) report. These analyses indicated that there is little difference between using mean or median exposures. Models including age as a multiplying factor of $e^{gamma \cdot age}$ instead of as a stratification variable were also fitted, but these models did not fit as well. Since cumulative exposure and years since hire may be confounded, their interaction was examined. The interaction was not significant for any of the models. The same models were refitted excluding the largest exposure group (200+ ppm-years), but this did not significantly affect any of the parameter estimates. The four models were also refitted allowing for different background rates for control and exposed populations. Different background rates might be neces sary in occupational studies where lifetime non-exposed workers may differ fundamentally from exposed workers as a result of differences in jobs and work areas. Results of this analysis indicated that different background rates are not necessary for these data.

The parameter estimates obtained in the present analysis are also not significantly different from those presented in the Delzell et al. (1995) report. The differences in parameter estimates are likely due to the different levels used in the stratification vari ables. Table A-2 compares the parameter estimates obtained in this analysis with those of the Delzell et al. (1995) report.

Cancer potency (TC_{01})

The TC_{01}s were calculated for each model using the lifetable methods described above, and the resulting ambient occupational exposures per person-year were converted to environmental exposures by assuming that the exposures occurred for 8 h/day,

Table A-2: Parameter estimates and model deviances for each of four models fit to mean cumulative exposure per person-year for Delzell et al. (1995) study and comparison with parameter estimates from Delzell et al. (1995) analyses.

Model	Parameter estimates	Standard error	Deviance	Parameter estimates from Delzell et al. (1995) study	*p*-value[a]
1) RR = (1 + dose)^•	• = 0.2850	SE(•) = 0.0976	171.5	• = 0.2028	0.39
2) RR = 1 + • *dose^•	• = 0.3999 • = 0.4558	SE(•) = 0.2733 SE(•) = 0.8222	172.0	• = 0.5000[b] • = 0.1293	0.62
3) RR = e^•*dose	• = 0.0029	SE(•) = 0.0014	176.7	• = 0.0041	0.38
4) RR = 1 + • *dose	• = 0.0099	SE(•) = 0.0065	174.7	• = 0.0068	0.63

[a] *p*-value of likelihood ratio test of equality of parameters.

[b] For the Delzell et al. (1995) analysis, • was fixed at 0.5, and only • was estimated.

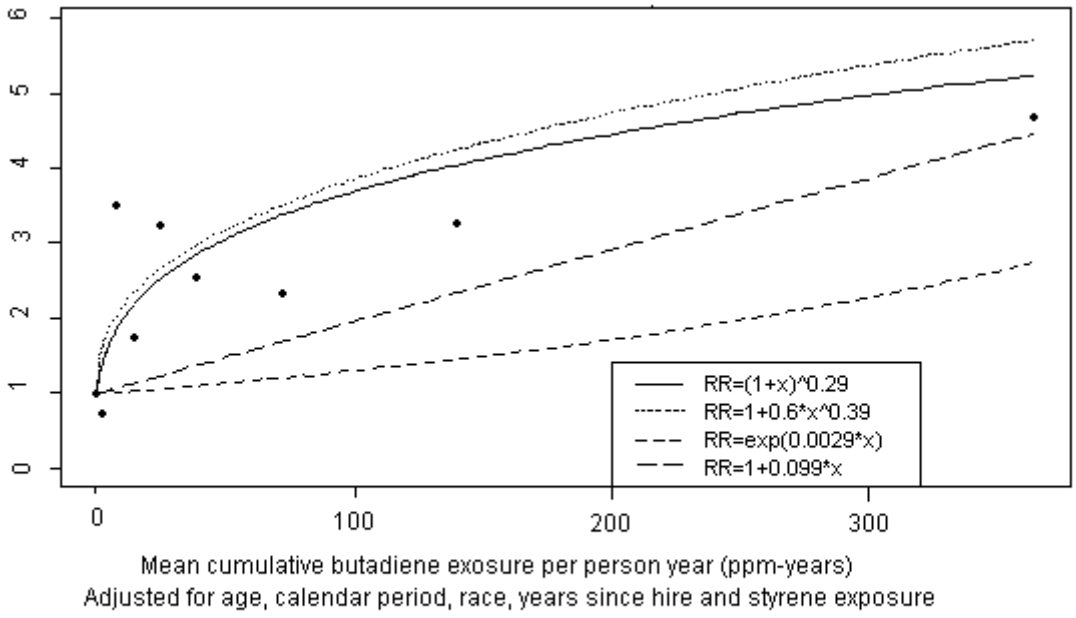


Figure A-1. Observed rate ratios and fitted curves for leukaemia in Delzell et al. (1995) study.

240 days/year. This amounts to multiplying the TC_{01} by:

$$\frac{8\ h}{24\ h} \times \frac{240\ days}{365\ days}$$

To convert the ambient exposures from ppm to mg/m^3, the TC_{01}s are further multiplied by 2.21, the conversion factor for butadiene. The occupational and equivalent environmental TC_{01}s are presented in Table A-3. Environmental TC_{01}s for each of the four models ranged from 1.4 to 4.3 mg/m^3. TC_{01}s calculated excluding the largest exposure group were slightly smaller, ranging from 0.6 to 1.6 mg/m^3, while those calculated on the basis of median exposures were similar, ranging from 0.4 to 5.0 mg/m^3.

TC_{01}s were also calculated using the parameter estimates from the Delzell et al. (1995) report and are compared with the TC_{01}s developed here in Table A-3. They ranged from 3.1 to 14.3 mg/m^3.

Lagged exposure analysis

The same four models were fitted when exposures were lagged by 2, 5, 10, 15, 20, and 25 years. The resulting model fits are displayed in Table A-4. Since the deviances are similar for each lag period, this analysis indicates that lagging exposures does not dramatically improve the fit of any of the four models. In fact, TC_{01}s for all four models and all lag periods ranged from 0.8 to 4.3 mg/m^3.

Validation study

With respect to model validation, the *p*-values for the tests of equality of the parameters are displayed in Table A-5. If the models were providing consistent fits between the two halves, the propor tion of *p*-values less than the significance level of *alpha* would be *alpha*. The results of the simulation study indicate that the test is rejecting more often than would be expected if the models were providing the same fits to both halves of the data. For model 1, the test was rejected at a significance level of 1% in 7.4% of the runs, whereas a rejection rate of 1% of the runs would be expected if the model was fitting consistently. The results of this analysis reduce the confidence in the power of the models to predict leukaemia mortality rates.

Summary

It is noteworthy that the choice of the exposure–response model does not have a large impact on the resulting TC_{01}; as indicated in Table A-3, the values are similar, ranging from 1.4 to 4.3 mg/m^3. However, if a best model must be chosen, it would be model 1,

owing to the smaller deviance (Table A-2), the shape of the curve relative to the data in the low-dose region (Figure A-1), and the fact that it has one fewer parameter than model 2, which provides a similar fit. The TC_{01} for model 1 is 1.7 mg/m^3.

Table A-3: Carcinogenic potency estimates (TC_{01}s) for models fit to mean cumulative exposure per person-year based on Delzell et al. (1995) study and comparison with estimates from Delzell et al. (1995) analyses.

	Current analysis		Delzell et al. (1995) analysis
Model	Occupational TC_{01} (mg/m^3)	Environmental TC_{01} (mg/m^3)	Environmental TC_{01} (mg/m^3)
1) RR = (1 + dose)*	7.8	1.7	14.3
2) RR = 1 + • •dose*	6.5	1.4	6.4
3) RR = e$^{*\cdot dose}$	19.8	4.3	3.1
4) RR = 1 + • •dose	13.8	3.0	4.5

It is difficult, though, to assess how well any of these models truly describes the data. It is noted that the plot in Figure A-1 provides only a rough indication of the shape of the data, since each point on the plot is an average of data in many strata. The results of the validation study reduce confidence in the ability of the models to predict leukaemia mortality.

The choice of exposure lag does not greatly improve the fit of any of the four models, and it does not affect the resulting TC_{01}. Including all lagged models, the range of TC_{01}s is still from 0.8 to 4.3 mg/m^3.

For comparison with these values, potency estimates were also calculated on the basis of the recent case–control study of styrene-butadiene rubber workers by Matanoski et al. (1997). Although workers were from plants subsumed in the Delzell et al. (1995) study, exposure was independently characterized. Treating the odds ratio presented by these authors as a rate ratio (since leukaemia is a rare disease) and using their model and parameter estimates as well as the same lifetable methods described above, the TC_{01} for environmental exposure was calculated to be 0.4 mg/m^3. It is reassuring, therefore, that this value is only slightly lower than the estimates derived on the basis of the Delzell et al. (1995) cohort study data.

Tumorigenic concentrations based on data from studies in experimental animals

Estimates of carcinogenic potency were calculated on the basis of the incidences of malignant lymphomas, histiocytic sarcomas, cardiac haemangiosarcomas, alveolar/bronchiolar adenomas or carcinomas, hepatocellular adenomas or carcinomas, squamous cell papillomas or carcinomas of the forestomach, adenomas or carcinomas of the Harderian gland, granulosa cell tumours of the ovaries, and adenoacanthomas, carcinomas, or malignant mixed tumours of the mammary gland observed in $B6C3F_1$

Table A-4: Parameter estimates and model deviances for each of four lagged-exposure models fitted to median cumulative exposure per person-year.

Model	Lag	Parameter estimates	Standard error	Deviance
1) RR = (1 + dose)$^{\bullet}$	None	• = 0.2850	SE(•) = 0.0976	171.5
	2 years	• = 0.2852	SE(•) = 0.0982	171.6
	5 years	• = 0.2883	SE(•) = 0.0995	171.6
	10 years	• = 0.3064	SE(•) = 0.1034	171.1
	15 years	• = 0.2955	SE(•) = 0.1079	172.4
	20 years	• = 0.2891	SE(•) = 0.1141	173.6
	25 years	• = 0.2898	SE(•) = 0.1334	175.4
2) RR = 1 + • ·dose$^{\bullet}$	None	• = 0.3999	SE(•) = 0.2733	172.0
		• = 0.4557	SE(•) = 0.8219	
	2 years	• = 0.3992	SE(•) = 0.2739	172.0
		• = 0.4602	SE(•) = 0.8279	
	5 years	• = 0.4024	SE(•) = 0.2737	172.0
		• = 0.4647	SE(•) = 0.8288	
	10 years	• = 0.4245	SE(•) = 0.2755	171.4
		• = 0.4693	SE(•) = 0.8345	
	15 years	• = 0.4835	SE(•) = 0.3397	172.6
		• = 0.2878	SE(•) = 0.5846	
	20 years	• = 0.4720	SE(•) = 0.3558	173.9
		• = 0.3243	SE(•) = 0.6572	
	25 years	• = 0.2960	SE(•) = 0.2833	175.3
		• = 0.9293	SE(•) = 1.5710	
3) RR = $e^{\bullet \cdot dose}$	None	• = 0.0029	SE(•) = 0.0014	176.7
	2 years	• = 0.0029	SE(•) = 0.0015	176.8
	5 years	• = 0.0031	SE(•) = 0.0015	176.7
	10 years	• = 0.0034	SE(•) = 0.0016	176.4
	15 years	• = 0.0035	SE(•) = 0.0018	177.0
	20 years	• = 0.0033	SE(•) = 0.0022	178.2
	25 years	• = 0.0033	SE(•) = 0.0022	178.2
4) RR = 1 + • ·dose	None	• = 0.0099	SE(•) = 0.0065	174.7
	2 years	• = 0.0102	SE(•) = 0.0067	174.7
	5 years	• = 0.0109	SE(•) = 0.0072	174.6
	10 years	• = 0.0137	SE(•) = 0.0089	173.8
	15 years	• = 0.0158	SE(•) = 0.0106	174.1
	20 years	• = 0.0179	SE(•) = 0.0129	175.7
	25 years	• = 0.0179	SE(•) = 0.0129	175.7

mice in the chronic bioassay conducted by the NTP (1993) and the mammary gland tumours, pancreatic exocrine adenomas, Leydig cell tumours, Zymbal gland carcinomas, thyroid follicular cell adenomas or carcinomas, and uterine sarcomas in Sprague-Dawley rats reported by Hazleton Laboratories Europe Ltd. (1981a). (The tumour incidence data for each of the sites considered are presented in Tables 2 and 3.)

Table A-5: Model validation *p*-values for Delzell et al. (1995) study.

	Proportion of *p*-values[a] that are		
Model	less than 0.01	less than 0.05	less than 0.1
1) RR = (1 + dose)$^{\gamma}$	0.074	0.167	0.252
2) RR = 1 + β * dose$^{\gamma}$	0.084	0.19	0.286
3) RR = $e^{\beta * dose}$	0.08	0.188	0.264
4) RR = 1 + β * dose	0.103	0.214	0.303

[a] *p*-value of likelihood ratio test of equality of parameters fitted to each half of the data.

In the NTP study, mice were exposed to 0, 6.25, 20, 62.5, 200, or 625 ppm (0, 13.8, 44.2, 138, 442, or 1383 mg/m^3) butadiene for 6 h/day, 5 days/week, for 103 weeks. Survival of mice decreased with increasing exposure concentration; therefore, to minimize the effect of the high mortality rate, the poly-3 adjusted data (Bailer & Portier, 1988; Portier & Bailer, 1989) presented in the NTP (1993) report were used in these calculations. For some tumour types, the adjusted data still demonstrated downward curvature at the highest concentration. In these cases, the high- exposure group was excluded in the determination of the TC_{05}. The TC_{05}s were calculated for these end-points by first fitting a multi stage model to the data. The multistage model is given by:

$$P(d) = 1 - e^{-q_0 - q_1 d - \ldots - q_k d^k}$$

where d is dose, k is the number of dose groups in the study minus one, $P(d)$ is the probability of the animal developing a tumour at dose d, and $q_i > 0$, i = 1,..., k are parameters to be estimated.

The models were fitted using GLOBAL82 (Howe & Crump, 1982), and a chi-square lack of fit test was performed for each model fit. The degrees of freedom for this test are equal to k minus the number of q_i's whose estimates are non-zero. A p-value less than 0.05 indicates a significant lack of fit. The lower confidence limits presented are approximate, based on output from GLOBAL82. Results from the model fitting are displayed in Table A- 6. Plots of the data and the fitted models are shown in Figure A-2.

Table A-6: Carcinogenic potency estimates (TC_{05}s)[a] of butadiene based on results of bioassays in experimental animals.

Tumour type	Males					Females				
	TC_{05} (mg/m³)	95% LCL (mg/m³)	χ^{2} [b]	df[c]	p[d]	TC_{05} (mg/m³)	95% LCL (mg/m³)	χ^{2} [b]	df[c]	p[d]
Mice (from NTP, 1993)										
Alveolar/bronchiolar adenomas or carcinomas	2.4	1.4	1.0	3	0.79	5.2	3.2	9.1	4	0.06
Histiocytic sarcomas	12	8.4	7.6	5	0.18	21	12	5.4	4	0.25
Cardiac haemangiosarcomas	14	6.4	0.34	3	0.95	7.6	5.2	18	4	0.00
Forestomach squamous cell papillomas or carcinomas	29	13	6.1	3	0.11	14	8.1	4.3	4	0.36
Ovarian granulosa cell tumours	–	–	–	–	–	6.7	4.4	5.0	3	0.17
Mammary gland adenoacanthomas, carcinomas, or malignant mixed tumours	–	–	–	–	–	6.7	4.9	13	4	0.01
Hepatocellular adenomas or carcinomas	3.2	1.9	2.8	2	0.24	5.4	3.2	0.8	3	0.85
Harderian gland adenomas or carcinomas	2.3	1.7	0.5	2	0.77	4.7	2.7	1.5	2	0.47
Malignant lymphomas[e]	99	23	3.3	3	0.35	23	6.9	3.9	3	0.27
Rats (from Hazleton Laboratories Europe Ltd., 1981a)										
Mammary gland adenomas or carcinomas	–	–	–	–	–	6.7	4.7	0	0	–
Pancreatic exocrine adenomas	597	316	1.1	1	0.29	–	–	–	–	–
Leydig cell tumours	161	96	0	1	–	–	–	–	–	–
Thyroid follicular cell adenomas or carcinomas	–	–	–	–	–	142	113	0	1	–
Uterine sarcomas	–	–	–	–	–	189	113	0	0	–
Zymbal gland carcinomas	1023	905	1	1	0.32	4872	766	0.06	2	0.97

[a] Values have been adjusted for lifetime exposure.
[b] Chi-squared goodness of fit statistic.
[c] Degrees of freedom.
[d] p-value of goodness of fit test (p-value < 0.05 indicates significant lack of fit).
[e] Values for malignant lymphomas presented here only for comparison; potency estimates for these tumours not considered relevant to humans due to the greater sensitivity of these mice to induction of this effect associated with the presence of an endogenous retrovirus.

TC_{05}s were determined as the doses D (in mg/m^3) that satisfy

$$\frac{P(D) - P(0)}{1 - P(0)} = 0.05$$

and then adjusted by multiplying by:

$$\frac{6\ h/day}{24\ h/day} \times \frac{5\ days/week}{7\ days/week} \times \frac{wweeks}{104\ weeks} \times \left\langle \frac{wweeks}{104\ weeks} \right\rangle^2$$

where, in the first term, which amortizes the dose to be constant over the lifetime of a mouse, *w* is the duration of the experiment (103 weeks). The second factor was suggested by Peto et al. (1984) and corrects for an experiment length that is unequal to the standard lifetime. Since tumours develop much more rapidly later in life, a greater than linear increase in the tumour rate is expected when animals are observed for tumours longer than their standard lifetime (or the reverse, when animals are observed for a period shorter than their standard lifetime). (Application of this factor does not impact greatly on the final values, since it is very close to one.) The selected TC_{05} values for this study and their 95% lower confi dence limits (LCLs) are presented in Table A-6 and range from 2.3 mg/m^3 (95% LCL = 1.7 mg/m^3) or 1.1 ppm (95% LCL = 0.79 ppm) for Harderian gland tumours in males to 99 mg/m^3 (95% LCL = 23 mg/m^3) or 45 ppm (95% LCL = 10 ppm) for malignant lymphomas in males.

Estimates of carcinogenic potency were also calculated based on the results of the bioassay in Sprague-Dawley rats (Hazleton Laboratories Europe Ltd., 1981a). In this study, rats were exposed to 0, 1000, or 8000 ppm (0, 2212, or 17 696 mg/m^3) for 6 h/day, 5 days/week, for 105 (males) or 111 (females) weeks. A high mortality rate was observed at the higher concentration; therefore, this exposure group was excluded from the analysis, except for the potency estimates for pancreatic exocrine adenomas in males (for this end-point, exclusion of the high-exposure group would have resulted in the exposure–response relationship curving downwards). As for mice, a multistage model was fit to the data for rats using GLOBAL82 and adjusted to account for study duration (*w*) by multiplying by:

$$\frac{6\ h/day}{24\ h/day} \times \frac{5\ days/week}{7\ days/week} \times \frac{wweeks}{104\ weeks} \times \left\langle \frac{wweeks}{104\ weeks} \right\rangle^2$$

where the duration of the experiment was 105 weeks for males and 111 weeks for females. The exposure–response curves and estimated adjusted TC_{05} values based on this study in rats are presented in Figure A-3 and Table A-6, respectively. The concentrations of butadiene estimated to be associated with a 5% increased incidence of tumours ranged from 6.7 mg/m^3 (95% LCL = 4.7 mg/m^3) or 3.0 ppm (95% LCL = 2.1 ppm) to 4872 mg/m^3 (95% LCL = 766 mg/m^3) or 2203 ppm (95% LCL = 346 ppm) for tumours of the mammary gland and Zymbal gland in female rats, respectively. Although the available data for analysis of exposure– response were more limited for rats than for mice, it is interesting to note the similarity in estimates of potency for mammary gland tumours (i.e., 6.7 mg/m^3 in both species).

Based on modelling (using THC; Howe, 1995a) of the inci dence of micronucleated polychromatic erythrocytes in $B6C3F_1$ mice exposed to butadiene for up to 15 months in the NTP bio assay, BMC_{05}s for somatic cell mutations were very similar to the lower end of the range of the TC_{05}s for tumour induction.

Benchmark concentrations for ovarian atrophy in mice

Benchmark concentrations (BMC_{05}s) for ovarian atrophy were derived on the basis of the chronic bioassay conducted by the NTP (1993) in which $B6C3F_1$ mice were exposed to concentrations of 0, 6.25, 20, 62.5, 200, or 625 ppm (0, 13.8, 44.2, 138, 442, and 1383 mg/m^3) butadiene for up to 2 years. There was a concentra tion-related increase in the incidence as well as the severity of ovarian atrophy, as summarized in Table A-7.

The exposure–response relationship for ovarian atrophy from this study was quantified by fitting the following model to the dose–response data (Howe, 1995b):

$$P(d) = \begin{cases} q_0 & \text{if } d \le d_0 \\ q_0 + (1 - q_0) \cdot \left[1 - e^{-q_1 (d - d_0) - \ldots - q_k (d - d_0)^k} \right] & \text{if } d \le d_0 \end{cases}$$

where d is dose, k is the number of dose groups in the study minus one, P(d) is the probability of the animal developing the effect at dose d, and $q_i > 0$, i=1,..., k and d_0 are parameters to be estimated. The models were fit using THRESH (Howe, 1995b), and the BMC_{05}s were calculated as the dose D that satisfies:

$$\frac{P(D) - P(0)}{1 - P(0)} = 0.05$$

A chi-square lack of fit test was performed for each of the model fits. The degrees of freedom for this test are equal to k minus the number of q_i's whose estimates are non-zero. A p-value less than 0.05 indicates a significant lack of fit.

The BMC_{05} was then amortized to be constant over the standard life of a mouse by multiplying by:

$$\frac{6\ h/day}{24\ h/day} \times \frac{5\ days/week}{7\ days/week}$$

Resulting BMC_{05}s and lack of fit information for all models fit are displayed in Table A-8.

The model fitted to all six exposure groups exhibited a significant lack of fit, likely due to the fact that the curve rises sharply and then plateaus at the three highest exposure groups. Plots of the data and fitted model are displayed in Figure A-4. Since a good fit in the range of the BMC_{05} (in the vicinity of 6.25 ppm [13.8 mg/m^3]) is desired, the model was refitted omitting the two highest exposure groups. This model again indicates a marginal lack of fit. The graph of this model (Figure A-5) indicates that this model provides a reasonable visual fit to the data, but the resulting BMC_{05} is uncertain due to lack of fit of the model.

The BMC_{05} for the model excluding the two highest dose groups was calculated to be 0.57 mg/m^3, with a 95% LCL of 0.44 mg/m^3.

If only those animals that had moderate or marked ovarian atrophy from all exposure groups were included, the resulting BMC_{05} would be 9.6 mg/m^3 (95% LCL = 7.6 mg/m^3), although there is again a significant lack of fit (Figure A-6). If the highest

exposure group is excluded, the BMC_{05} for moderate or marked ovarian atrophy becomes 3.1 mg/m^3, with a 95% LCL of 2.5 mg/m^3 (Figure A-7).

Figure A-2: Exposure-response analysis for butadiene-induced tumours in mice

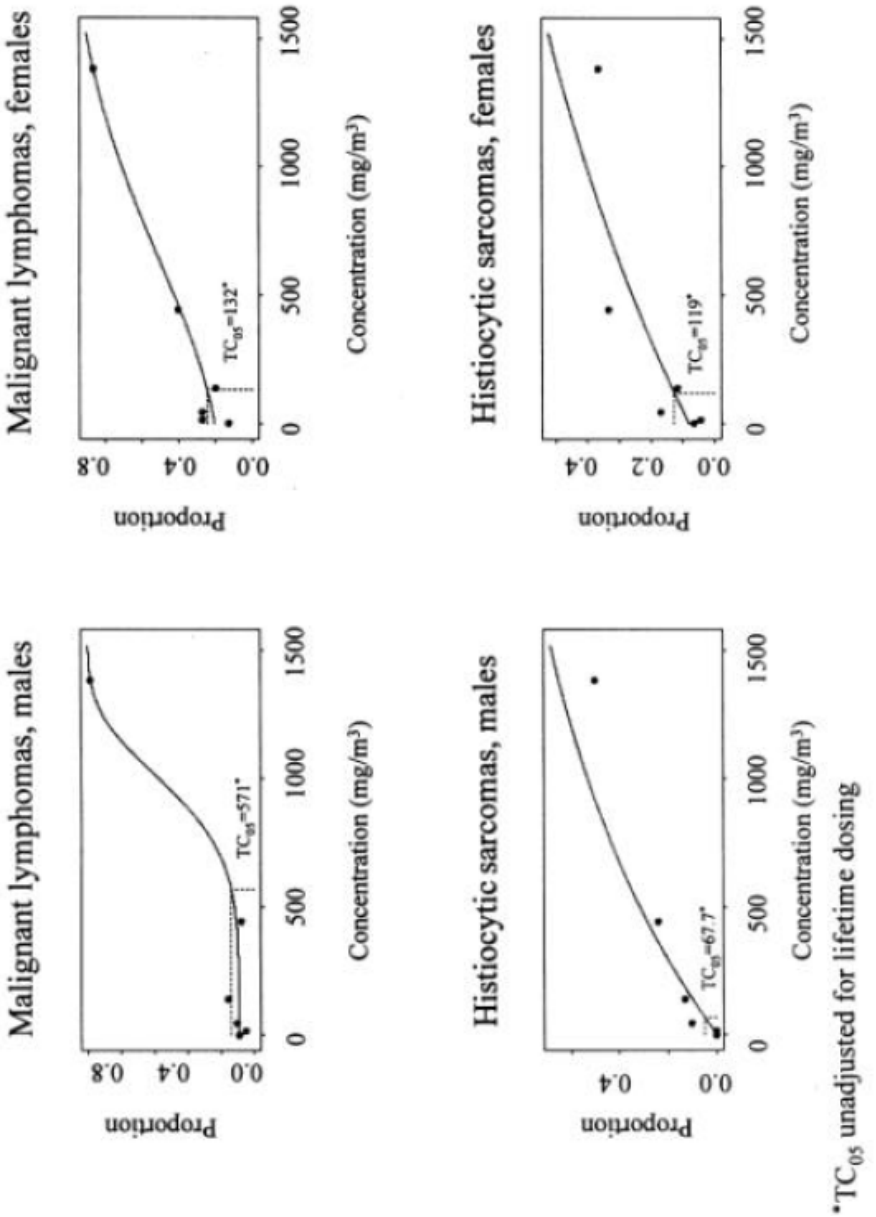
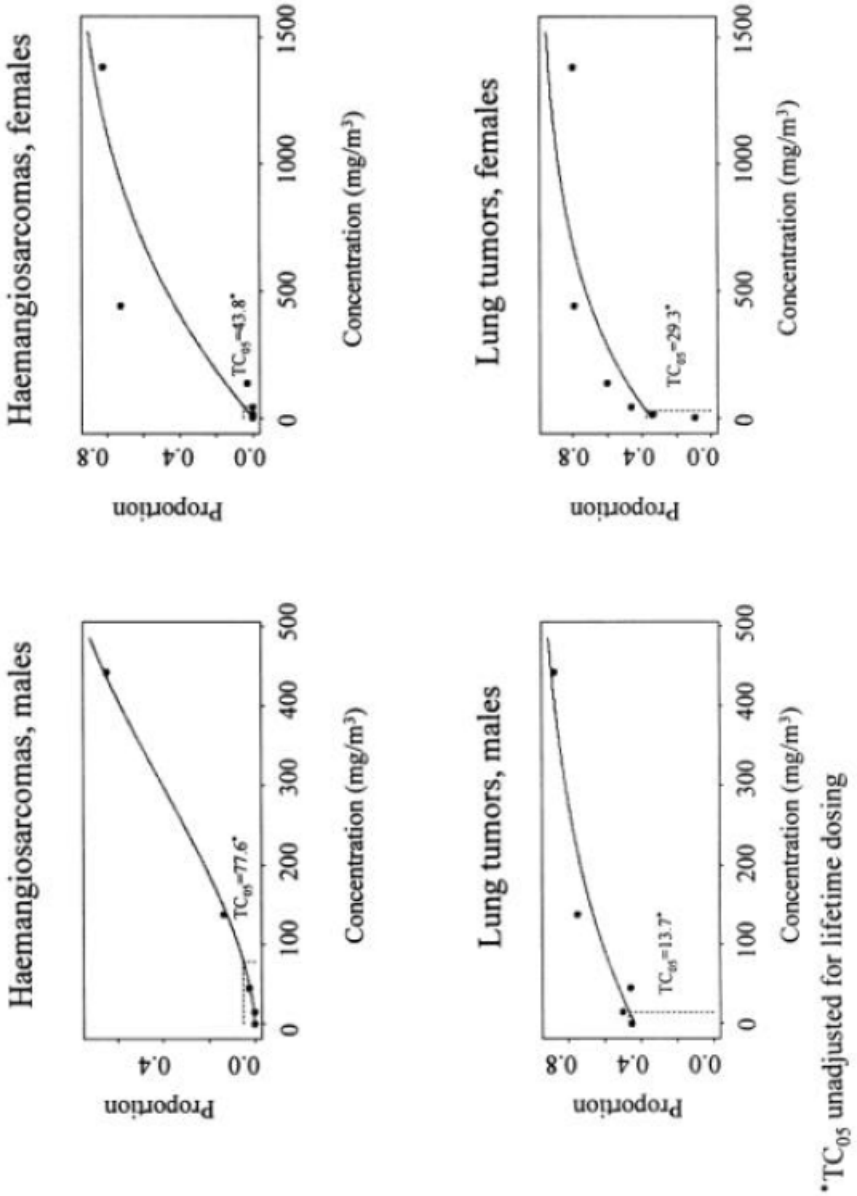
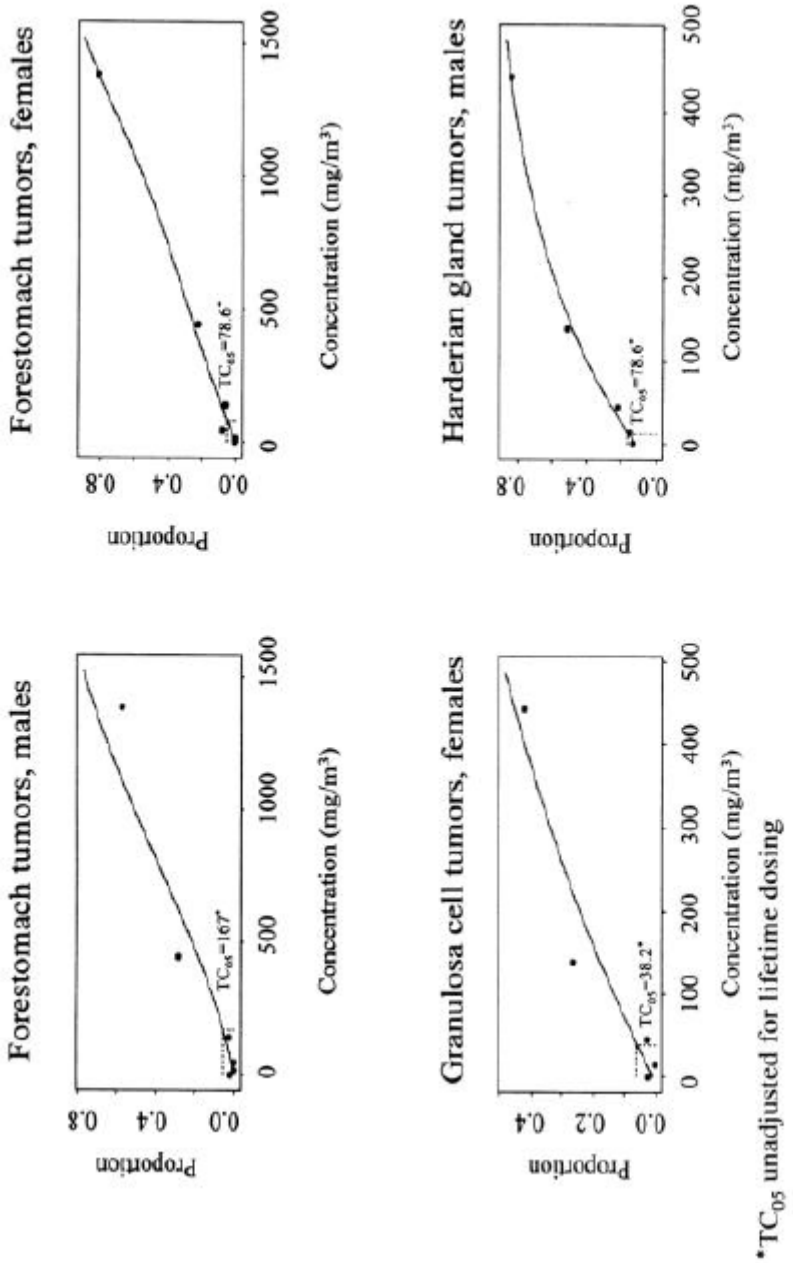


Figure A-2 (continued).



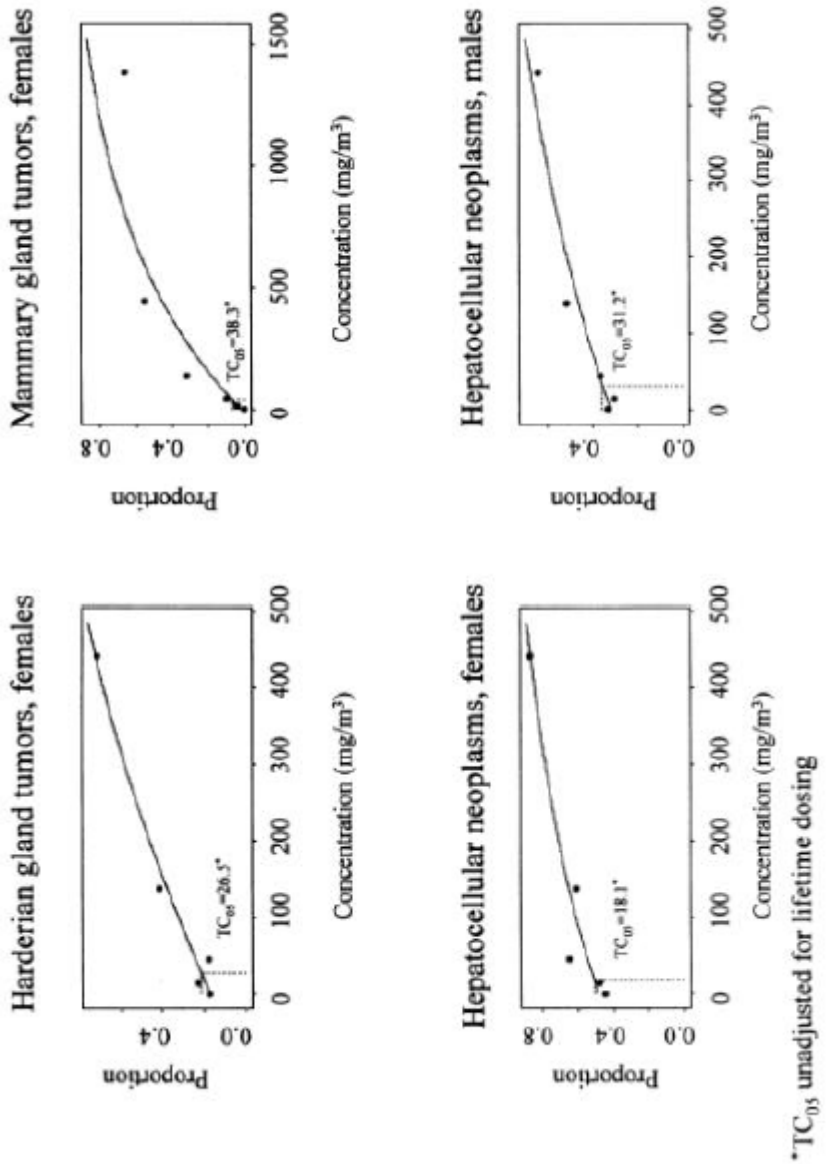
*TC_{05} unadjusted for lifetime dosing

Fiure A2 Continued).



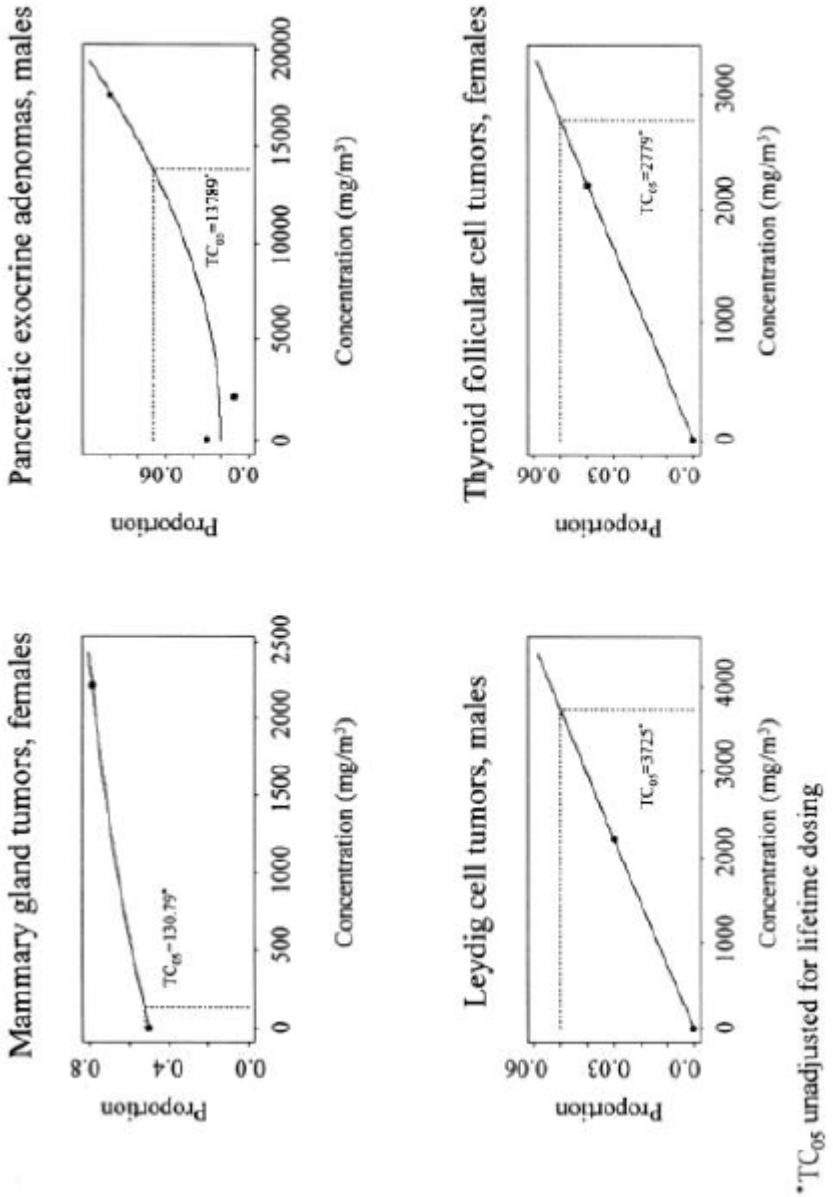
*TC_{05} unadjusted for lifetime dosing

Fig A-2 (continued).



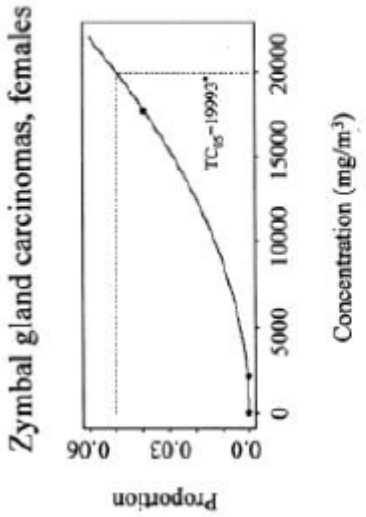
*TC_{05} unadjusted for lifetime dosing

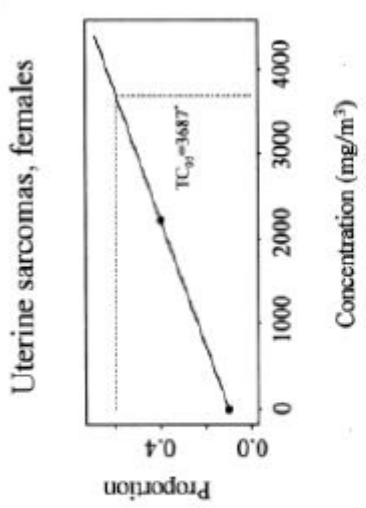
Figure A-3: Exposure-response analysis for butadiene-induced tumours in rats

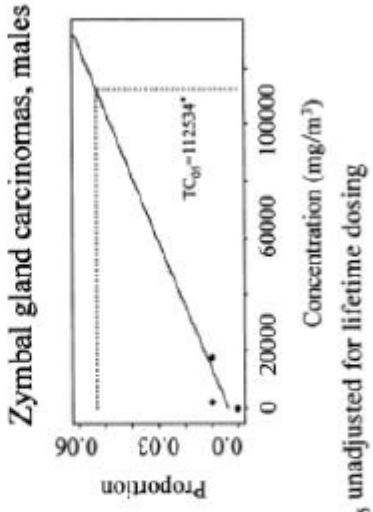


*TC_{05} unadjusted for lifetime dosing

Figure A-3 (continued).







*TC_{05} unadjusted for lifetime dosing

Table A-7: Incidence and severity of ovarian atrophy observed in 2-year bioassay in mice (NTP, 1993).

Exposure level (ppm)	Number of animals examined	All severities	Minimal severity	Mild severity	Moderate severity	Marked severity
0	49	4	1	2	1	0
6.25	49	19	0	15	4	0
20	48	32	1	23	8	0
62.5	50	42	3	18	21	0
200	50	43	0	9	34	0
625	79	69	0	19	47	3

Table A-8: Benchmark concentrations for ovarian atrophy.

Ovarian atrophy	BMC_{05} (ppm)	95% LCL on BMC_{05} (ppm)	BMC_{05} (mg/m^3)	95% LCL on BMC_{05} (mg/m^3)	Chi-square	df	*p*-value
All severities	2.5	1.9	5.6	4.1	61	4	0.00
All severities, excluding top two dose groups	0.25	0.20	0.57	0.44	7.0	2	0.03
Moderate/marked severity	4.3	3.4	9.6	7.6	37.1	4	0.00
Moderate/marked severity, excluding top dose group	1.4	1.1	3.1	2.5	2.2	3	0.55

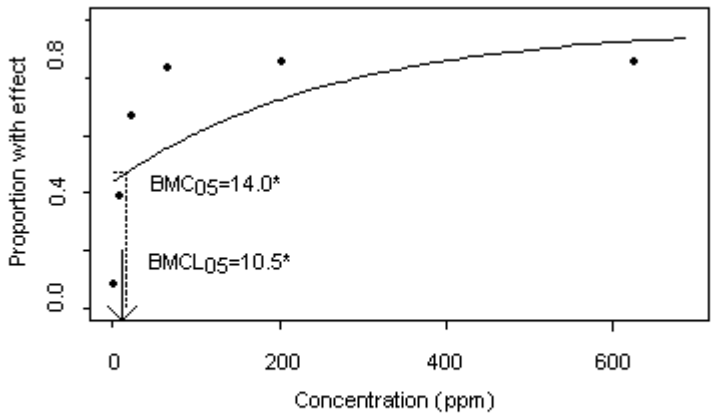


Figure A-4: Exposure-response analysis for ovarian atrophy in mice (*BMC_{05} and $BMCL_{05}$ unadjusted for lifetime dosing).

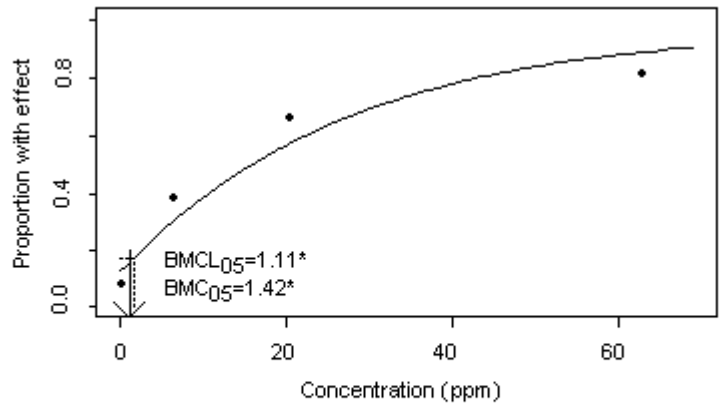


Figure A-5: Exposure-response analysis for ovarian atrophy in mice excluding two highest dose groups
(* BMC_{05} and $BMCL_{05}$ unadjusted for lifetime dosing).

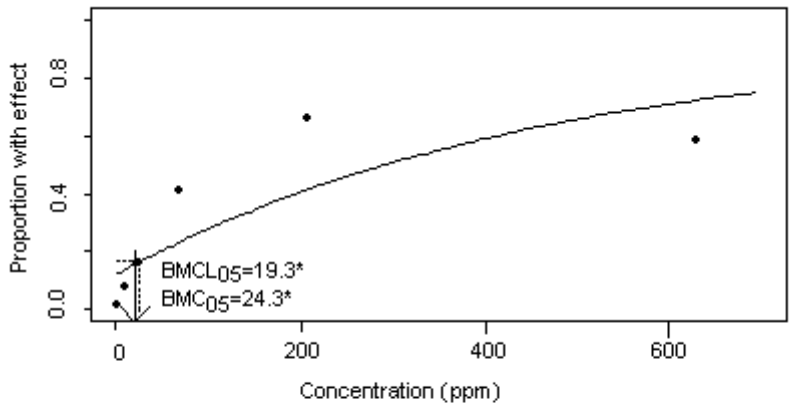


Figure A-6: Exposure-response analysis for moderate/marked ovarian atrophy
(*BMC05 and BMCL05 unadjusted for lifetime dosing).

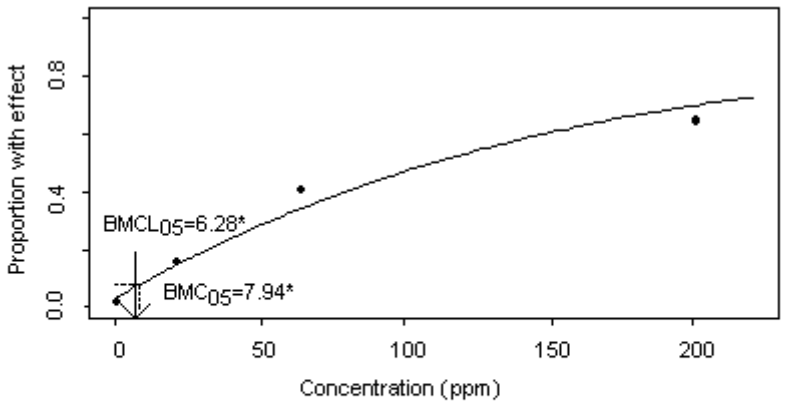


Figure A-7: Exposure-response for moderate/marked ovarian atrophy, excluding high-dose group
(*BMC_{05} and $BMCL_{05}$ unadjusted for lifetime dosing).

1,3-ブタジエン

国際化学物質安全性カード

ICSC番号:0017

1,3-ブタジエン
1,3-BUTADIENE
Divinyl
Vinylethylene
C_4H_6 / CH_2=(CH)$_2$=CH_2
分子量:54.1

CAS登録番号:106-99-0
RTECS番号:EI9275000
ICSC番号:0017
国連番号:1010 (安定剤入り)
EC番号:601-013-00-X

災害/暴露のタイプ	一次災害/急性症状	予防	応急処置/消火薬剤
火災	引火性がきわめて高い。	**裸火禁止、火花禁止、禁煙。**	供給源を遮断する;それが不可能でかつ周辺に危険が及ばなければ、燃え尽きるにまかせる;その他の場合は、水噴霧、粉末消火薬剤、二酸化炭素を用いて消火する。
爆発	気体/空気の混合気体は爆発性である。	密閉系、換気、防爆型電気および照明設備。液状であれば、帯電を防ぐ(例えばアースを使用)。	火災時:水を噴霧して容器類を冷却する。
身体への暴露		**あらゆる接触を避ける!** **(妊娠中の)女性への暴露を避ける!**	
吸入	咳、咽頭痛、めまい、頭痛、嗜眠、かすみ眼、吐き気、意識喪失。	換気、局所排気、または呼吸用保護具。	新鮮な空気、安静。医療機関に連絡する。
皮膚	**液体に触れた場合:凍傷**	保温用手袋。	**凍傷の場合:多量の水で洗い流し、衣服は脱がせない。**医療機関に連絡する。
眼	発赤、痛み、かすみ眼。「皮膚」参照。	安全ゴーグル。	数分間多量の水で洗い流し(できればコンタクトレンズをはずして)、医師に連れて行く。
経口摂取		作業中は飲食、喫煙をしない。	

漏洩物処理	貯蔵	包装・表示
・危険区域から立ち退く! ・専門家に相談する! ・換気。 ・**液体に向けて水を噴射してはならない。** ・すべての発火源を取り除く。 ・自給式呼吸器付化学保護衣。	・耐火設備(条件)。 ・涼しい場所。 ・食品や飼料から離しておく。	・食品や飼料と一緒に輸送してはならない。 ・EU分類 記号:F+, T R:45-46-12 S:53-45 Note:D ・国連危険物分類(UN Haz Class):2.1

重要データは次ページ参照

ICSC番号:0017 Prepared in the context of cooperation between the International Programme on Chemical Safety & the Commission of the European Communities © IPCS CEC 1993

1,3-ブタジエン

国際化学物質安全性カード

ICSC番号:0017

重要データ

物理的状態; 外観:
特徴的な臭気のある、無色の圧縮液化ガス

物理的危険性:
この気体は空気より重く、地面あるいは床に沿って移動することがある;遠距離引火の可能性がある。流動、撹拌などにより、静電気が発生することがある。蒸気は抑制されておらず、貯蔵タンクの排気孔あるいは火炎防止器内で重合して排気孔を塞ぐことがある。

化学的危険性:
特定の状況下で(空気への暴露)過酸化物を生成して爆発的に重合を開始することがある。加温すると重合することがあり、火災や爆発の危険を伴う。銀やその合金(「注」参照)により、衝撃に敏感な化合物を生じる。加圧下急速に加熱すると爆発的に分解する。酸化剤他多くの物質と激しく反応し、火災や爆発の危険をもたらす。

許容濃度:
TLV:2 ppm(TWA) A2(人における発がん性が疑われる物質) (ACGIH 2004)
MAK:Carcinogen category発がん性カテゴリー:1; Germ cell mutagen group生殖細胞変異原性グループ:2 (DFG 2004) (訳注:詳細は DFG の List of MAK and BAT values を参照)

暴露の経路:
体内への吸収経路:吸入

吸入の危険性:
容器を開放すると、空気中でこの気体はきわめて急速に有害濃度に達する。

短期暴露の影響:
眼、気道を刺激する。この液体が急速に気化すると、凍傷を引き起こすことがある。中枢神経系に影響を与え、意識低下を生じることがある。

長期または反復暴露の影響:
骨髄に影響を与え、白血病を生じることがある。人でおそらく発がん性を示す。人で遺伝性の遺伝子損傷を引き起こすことがある。動物試験では人で生殖毒性を引き起こす可能性があることが示されている。

物理的性質

・沸点:−4℃
・融点:−109℃
・比重(水=1):0.6
・水への溶解性:溶けない (0.1 g/100 ml)
・蒸気圧:245 kPa(20℃)
・相対蒸気密度(空気=1):1.9
・引火点:−76℃
・発火温度:414℃
・爆発限界:1.1〜16.3 vol%(空気中)
・log Pow (オクタノール/水分配係数):1.99

環境に関するデータ

注

・この気体の配管材料は銅を63%以上含有してはならない。
・アルコール飲料の使用により有害作用が増大する。
・許容濃度を超えても、臭気として十分に感じないので注意すること。

Transport Emergency Card(輸送時応急処理カード):TEC(R)−20S1010
NFPA(米国防火協会)コード:H(健康危険性)2;F(燃焼危険性)4;R(反応危険性)2

付加情報

ICSC番号:0017
更新日:2000.04

1,3-ブタジエン

© IPCS, CEC, 1993

訳注：掲載の ICSC 日本語版は本 CICAD 日本語版作成時のものです。ICSC は更新されることがあります。http://www.nihs.go.jp/ICSC/　を参照してください。